

135

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY

UNIVERSITE PARIS XI

Pour obtenir le titre d'Ingénieur-Docteur

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

par

Pierre PLUMOT

1ère thèse : Exemples d'applications des propriétés des cations
immoniums en parfumerie de synthèse.

2ème thèse :

Soutenues le 20 avril 1971 devant la Commission d'Examen :

MM. M. Vilkas	Président
H. Kagan	} Examineurs
Z. Welvart	

THESES

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES D'ORSAY

UNIVERSITE DE PARIS XI

Pour obtenir le titre d'Ingénieur-Docteur

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

par

Pierre P L U M O T

1ère THESE : Exemples d'applications des propriétés des cations
immoniums en parfumerie de synthèse.

2ème THESE :

Soutenues le 20 AVRIL 1971 devant la Commission d'Examen.

M. VILKAS . - Président

H. KAGAN
Z. WELVART } - Examineurs

THE

LIBRARY

OF THE

UNIVERSITY OF

CHICAGO

LIBRARY

1911

LIBRARY

LIBRARY

LIBRARY



LIBRARY

LIBRARY

LIBRARY

LIBRARY

Je remercie Monsieur le Professeur M. Vilkas qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire pour me confier ce travail sous sa direction.

Que Messieurs les Professeurs M. Vilkas et H. Kagan et Monsieur Z. Welvart, Directeur de Recherches au CNRS, veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de faire partie du Jury de cette thèse.

Je remercie également la direction du Département Chimie de la Société L'Air Liquide qui a financé ces recherches et particulièrement Messieurs Lacourt et Lelièvre pour leur bienveillance et leur compréhension, ainsi que Monsieur Miquelis pour l'intérêt qu'il a bien voulu prendre à ces recherches.

Que Madame M. Beugelmans, Messieurs G. Sénéchal et F. Guibé trouvent ici l'expression de ma gratitude pour leur précieuse collaboration et leurs conseils.

Ma reconnaissance et mon amitié sont acquises à Madame D. Joniaux et à Messieurs A. Fouquet et C. Elicegaray avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Ma gratitude va à Monsieur M. Wakselman et à tout le personnel du Laboratoire de Chimie Organique Biologique dont l'efficace amitié m'a si souvent soutenu.

Que Mesdames Barry et Laucagne, Messieurs Kerdoncuf et G. Joniaux, qui ont rendu possible l'exécution matérielle de ce travail, trouvent ici mes remerciements chaleureux.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : Etude d'une nouvelle méthode de séparation des menthones épimères présentes dans une essence naturelle	2
INTRODUCTION :	3
CHAPITRE I : Choix d'une méthode	8
1) Rappel des procédés connus	9
2) Mécanismes de formation des immoniums, imines et ènamines	15
3) Nouveau projet d'utilisation des sels d'immoniums	21
CHAPITRE II : Résultats	24
1) Réactions avec des amines secondaires	24
2) Réactions avec des amines secondaires α,α'-disubstituées	28
3) Etude de l'oximation des menthones	41
4) Réactions avec des amines primaires peu encombrées	41
5) Réactions avec des amines primaires chirales ou encombrées	45
CHAPITRE III : Interprétation des résultats	51
1) Structure des dérivés des menthones avec la pyrrolidine et la diméthylamine	51
2) Cas des ènamines de la diméthyl-2,5 pyrrolidine et du décahydrocarbazole	59
3) Structure des imines	60
CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE	61

PREMIERE PARTIE - PARTIE EXPERIMENTALE	62
1) Oximation des menthones	63
2) Menthylidènes imines	66
3) Chlorhydrates des imines	69
4) Imines des menthones et de la monométhylamine	70
5) Enamines des menthones et de la diméthylamine	72
6) Enamines des menthones et de la pyrrolidine	74
7) Immoniums des menthones et de la pyrrolidine	76
8) Réaction des menthones avec des amines primaires encombrées	81
9) Préparation des diméthyl-2,5 pyrrolidines	90
10) Synthèses d'autres amines	98
DEUXIEME PARTIE : Etude d'une nouvelle préparation de 1'hydroxycitronellal	104
INTRODUCTION	105
PREMIER CHAPITRE : Choix d'un procédé	107
DEUXIEME CHAPITRE : Etudes préliminaires	110
TROISIEME CHAPITRE : Résultats	113
DEUXIEME PARTIE - PARTIE EXPERIMENTALE	115
1) Perchlorate d'immonium de la pyrrolidine et du citronellal	116
2) Hydratation de l'immonium correspondant au citronellal et au perchlorate de pyrrolidine	117
3) Autres réactions	118
CONCLUSION GENERALE	120
BIBLIOGRAPHIE	121

INTRODUCTION GENERALE

Ce travail a été entrepris en liaison avec les laboratoires du Département Chimie de la Société l'AIR LIQUIDE, dans le but d'explorer de nouvelles possibilités en parfumerie de synthèse.

Dans une première partie, nous exposerons nos essais concernant la recherche et la mise au point d'une nouvelle méthode de dédoublement de certains composés carbonylés chiraux racémiques. Cette étude avait pour but d'apporter une amélioration aux méthodes industrielles de préparation du menthol.

Ces recherches ont attiré notre attention sur l'utilisation des dérivés immoniums. Une seconde partie relatara l'application qui en a été faite pour la préparation de l'hydroxycitronellal.

La bibliographie, commune pour les deux parties, sera placée à leur suite.

P R E M I E R E P A R T I E

ETUDE D'UNE NOUVELLE METHODE DE SEPARATION

DES MENTHONES EPIMERES PRESENTES DANS UNE ESSENCE NATURELLE

I N T R O D U C T I O N

Selon SHIMOYAMA (1) le (-) menthol est connu au Japon depuis deux mille ans. Il est largement utilisé aujourd'hui en parfumerie, en pharmacie et dans l'alimentation.

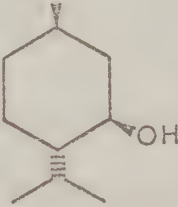
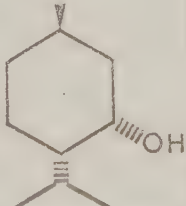
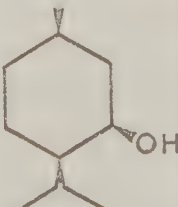
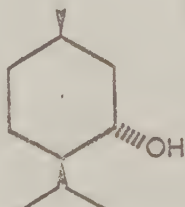
Le (-) menthol existe à l'état naturel dans les essences des diverses espèces de *Mentha Piperita*. Ses utilisations variées en ont fait l'objet de nombreuses études en vue de sa préparation par synthèse (8) (67).

Attribué à une action anesthésiante sur les papilles gustatives, le goût frais du (-) menthol en fait toute la valeur. Le (+) menthol énantiomère est trois fois moins actif mais possède encore cette propriété.

Les autres diastéréoisomères du (-) menthol ont une odeur déplaisante et leur présence à l'état de traces altère notablement le parfum du menthol.

tableau 1

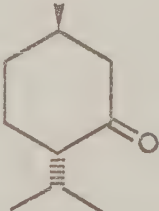
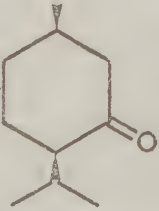
Menthols issus de la réduction du mélange naturel de menthones
 ((-) menthone et (+) isomenthone) (1 à 6).

Configuration	n°	Nom	% à l'équilibre thermodynamique	$[\alpha]_D^{20}$	F °C
	<u>1</u>	(-) Menthol	62	-48,92 (MeOH)	+42,5
	<u>2</u>	(+) Néomenthol	23	+17,8 (EtOH)	-22
	<u>3</u>	(+) Néoisomenthol	3	+2,2 (EtOH)	-8
	<u>4</u>	(+) Isomenthol	12	+25,9 (EtOH)	+82,5

La menthone naturelle constitue actuellement une matière première importante pour la préparation du (-) menthol. Cette menthone naturelle est un mélange de (-) menthone 5 et de (+) isomenthone 6, dans des proportions correspondant à l'équilibre thermodynamique.

t a b l e a u 2

Menthones naturelles (1 à 6)

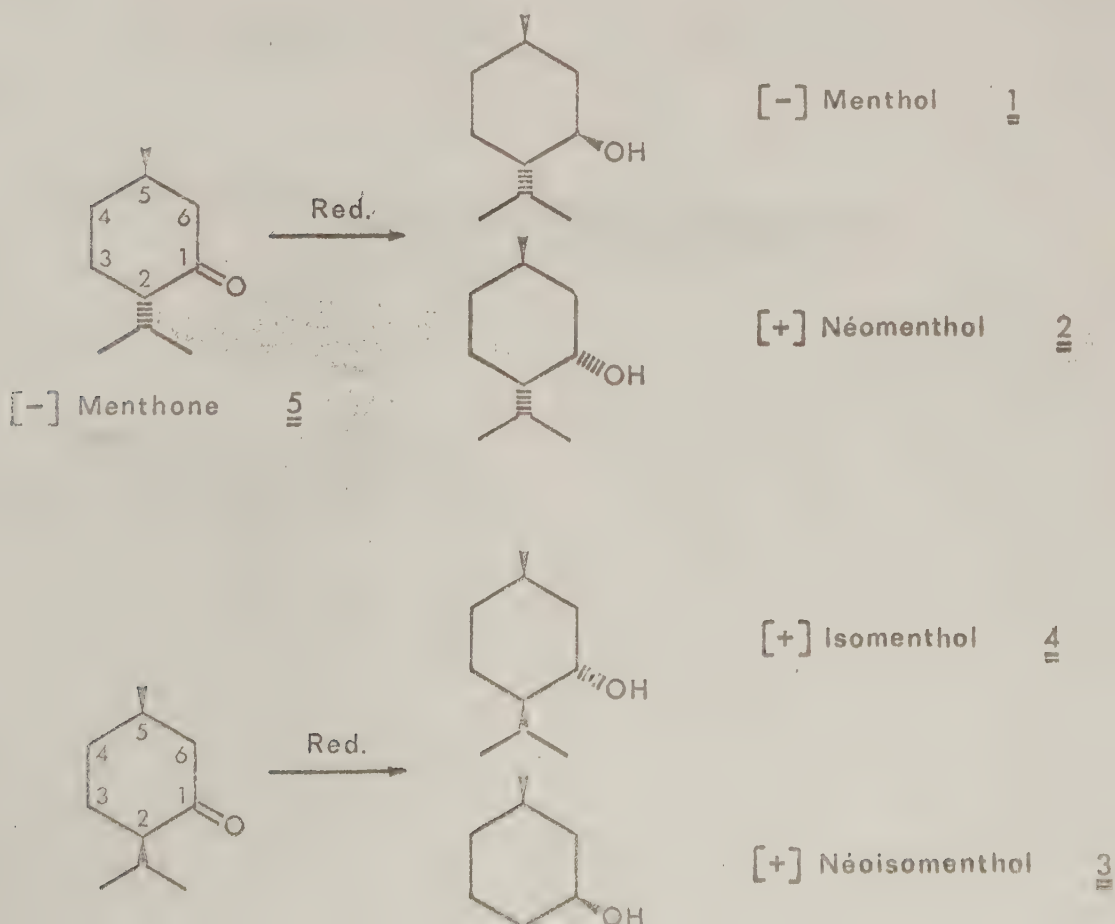
Configuration	N°	Nom	% à l'équilibre thermodynamique	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	F °C	Eb °C
	<u>5</u>	(-) Menthone	70	-28,46	-6,6	204
	<u>6</u>	(+) Isomenthone	30	+95	-35	207

Le mélange naturel des cétones 5 et 6 est soumis à une réduction qui conduit aux quatre stéréoisomères du menthol ayant la même configuration absolue R du carbone méthylé. Le (-) menthol pur résulte finalement d'une laborieuse cristallisation fractionnée de son benzoate (7).

Un mélange binaire menthol-néomenthol est beaucoup plus facile à séparer en ses constituants que celui des quatre menthols. L'utilisation de (-) menthone pure dans la préparation du menthol (cf tableau 3) aurait pour conséquence une simplification notable du processus de purification du menthol, d'autant que la réduction de la (-) menthone peut être conduite de façon à aboutir au (-) menthol presque pur (8).

t a b l e a u 3

La filiation menthones-menthols (1 à 5)



Nous avons donc étudié la possibilité d'isoler la (-) menthone pure à partir du mélange naturel. Les conditions d'une application industrielle ultérieure impliquaient la recherche d'un procédé aussi simple et aussi économique que possible.

CHAPITRE I : CHOIX D'UNE METHODE

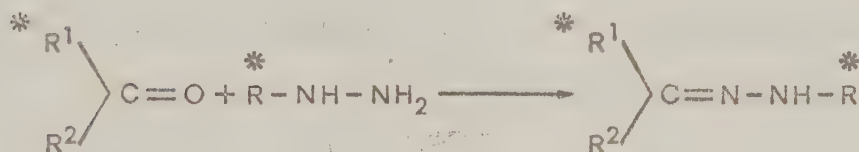
La séparation directe de la menthone et de l'isomenthone à partir du mélange naturel est difficile. Les méthodes de distillation et de cristallisation fractionnée ne donnent que des enrichissements partiels (63). D'autre part, si la chromatographie en phase vapeur permet certes une séparation totale, sa mise en oeuvre dans le cas des menthones serait trop onéreuse à l'échelle industrielle.

Les cétones 5 et 6 possèdent un carbone méthylé C_5 de même configuration absolue R, l'autre carbone asymétrique C_2 , porteur de l'isopropyle, ayant la configuration absolue S pour la menthone, R pour l'isomenthone. La séparation des deux épimères ne pourra être effectuée que par un réactif auxiliaire capable de distinguer les configurations absolues du carbone substitué en α du carbonyle, C_2 , et de réagir sélectivement avec un seul des épimères de ce mélange. Un tel réactif devrait donc également pouvoir servir à dédoubler une α -isopropylcyclohexanone racémique. Cependant les procédés utilisés pour dédoubler les cétones racémiques montrent par leur variété qu'aucune solution générale satisfaisante n'est actuellement connue.

1) Rappel des procédés connus

a) Utilisation des semicarbazones et hydrazones de (-) menthyle

Les procédés décrits pour aboutir à de tels dédoublements font largement appel à des dérivés cristallisés du carbonyle tels que semicarbazones et hydrazones (3).



C'est souvent le groupement chiral (-) menthyle qui permet d'introduire l'asymétrie dans le réactif.

Les menthylhydrazine et menthylsemicarbazide ont ainsi donné des résultats satisfaisants dans des cas bien déterminés.

t a b l e a u 4

Réactifs dérivés du (-) menthol utilisés pour le dédoublement de composés carbonylés racémiques

Réactif	Composés dédoublés	Pureté optique	Référence
Menthylhydrazine	Camphre	0,9%	9
	α- Ionone	100 %	10
	Arabinose	97 %	11
Menthylsemicarbazide	Benzoïne	100 %	12

b) Utilisation d'autres hydrazones et semicarbazones

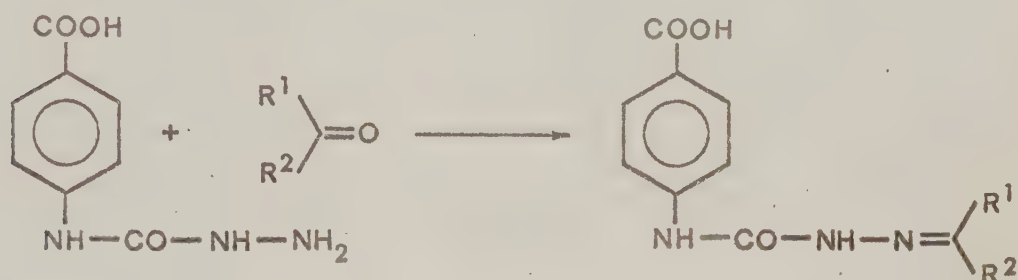
Dans l'espoir de généraliser les résultats obtenus avec les menthylhydrazones et menthylsemicarbazones, d'autres dérivés de même nature ont été préparés et utilisés.

t a b l e a u 5

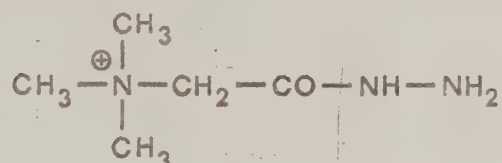
Quelques réactifs utilisés pour le dédoublement de composés carbonylés racémiques

Réactif	Composé dédoublé	Pureté optique	Référence
$\text{NH}_2\text{-NH-CO-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ (+) δ -(α -phényléthyl) semicarbazide	Benzoïne	100%	13
$\text{NH}_2\text{-NH-CO-NH-CH}(\text{Et})\text{Ph}$ (+) δ -(α -phénylpropyl) semicarbazide	Benzoïne	100%	14
$\text{NH}_2\text{-NH-(CO)}_2\text{-NH-CH}(\text{Me})\text{Ph}$ (+) δ -(α -phényléthyl) semioxamazide	Méthyl-3 cyclohexanone	Observé : $[\alpha]_D^{25} = -13,9 (\text{EtOH})$ Littérature : $[\alpha]_D^{20} = +12,7$ (sans solvant)	15
$\text{NH}_2\text{-NH-(CO)}_2\text{-NH-CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$ (+) δ -méthyl-5 (α -méthyl β - phényléthyl)semioxama zide	Flavanone	(+) Flavanone : $[\alpha]_D^{13,5} = +12,4$ (-) Flavanone : $[\alpha]_D^{17} = -9,5$	16
$\text{NH}_2\text{-N(Ph)-CH}_2\text{-CH}(\text{Me})\text{Et}$ (+) amyphénylhydrazine	Galactose Arabinose Tartrate de K	(+)100%(-)95% (+)100%(-)95% (+)100%(-)97%	17
$\begin{array}{c} \text{CO-NH}_2 \\ \\ \text{---} \text{---} \text{OH} \\ \\ \text{HO} \text{---} \text{---} \\ \\ \text{CO-NH-NH}_2 \end{array}$ hydrazide tartramidique	Diméthyl-2,6 octanal	92%	18

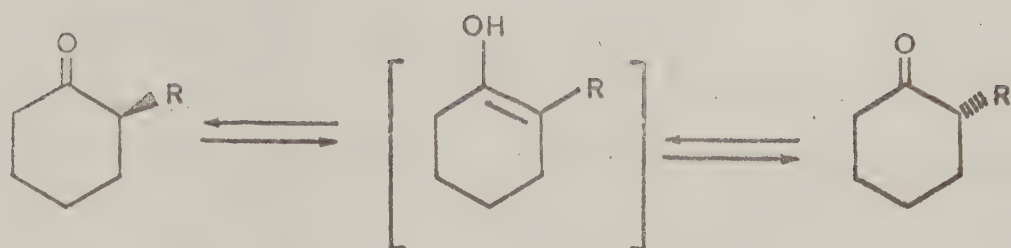
Certains auteurs ont voulu se ramener au problème classique du dédoublement d'un acide racémique par l'intermédiaire d'une semi-carbazone acide (20). De nombreux réactifs similaires sont connus (19) mais ne semblent pas avoir trouvé d'emploi (9).



Une tentative extrêmement intéressante a été faite par NIGAM et LEVI (64) qui ont traité la (-) menthone contenant très peu d'isomenthone par le réactif T de GIRARD (65) :



Après réaction, la cétone résiduelle contient 87,2% de menthone et 12,8% d'isomenthone. Ces auteurs décomposent ensuite les hydrazones obtenues par échange avec le formaldéhyde selon une méthode mise au point par TEITELBAUM (66). Le mélange des cétones régénérées par décomposition des hydrazones correspond à 35,5% de menthone et 64,5% d'isomenthone. Le succès partiel de cette séparation souligne l'intérêt de la méthode de TEITELBAUM. En effet avec des cétones où le centre asymétrique est adjacent au groupement carbonyle et porteur d'un atome d'hydrogène énolisable, tout traitement acide ou alcalin provoque rapidement l'épimérisation par l'intermédiaire de la forme énolique :



C'est le cas pour la menthone et l'isomenthone (73).

En résumé, pour tous les réactifs précédemment décrits, les méthodes de dédoublement, quand elles se révèlent efficaces, conduisent à une hydrazone ou à une semicarbazone qu'il faut encore hydrolyser pour régénérer la fonction carbonyle de départ. Sauf dans le cas du réactif de GIRARD qui ne donne qu'un dédoublement partiel des menthones, cette décomposition ultime se fait dans des conditions trop rudes pour ne pas épimériser les menthones. C'est la raison pour laquelle tous les réactifs de ce type ont été exclus pour résoudre le problème qui nous intéresse*.

* L'hydrolyse d'oxime vient d'être décrite récemment dans des conditions très douces qui seront peut-être applicables aux dérivés du type hydrazone (85) (91).

c) Utilisation de bisulfites d'amines chirales.

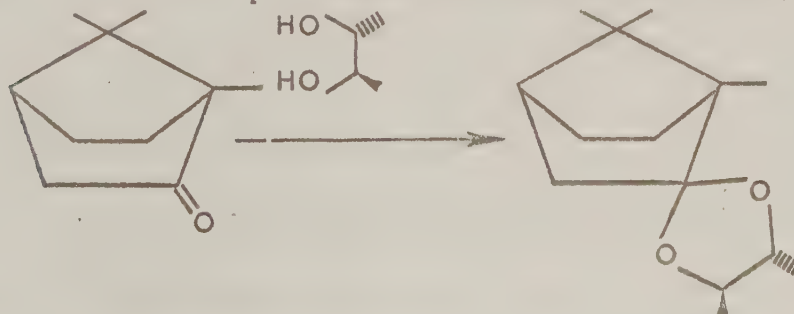
Le sulfite acide d'une amine optiquement active a permis de dédoubler la d,1 méthyl-3 cyclohexanone (21), non épimérisable.



Cependant le retour au produit carbonylé, après dédoublement du racémique, se fait par une hydrolyse très acide qui épimériserait les menthones.

d) Emploi de thiocétals, acétals, hémithiocétals

La condensation entre un composé carbonylé racémique et un glycol, ou son homologue soufré, optiquement actif, donne, en milieu acide, un acétal ou un thiocétal cyclique. La formation de tels dérivés a permis certains dédoublements (22) (23).



Le retour au produit carbonylé se fait par une hydrolyse acide. Cependant les thiocétalscycliques peuvent être

décomposés en milieu neutre en présence de sels mercuriques (24). Les hémithiocétals cycliques peuvent de même être décomposés en produits carbonylés sur nickel de Raney dans des conditions particulièrement douces (25).

L'examen des modèles moléculaires dans le cas des menthones et du butanedithiol-2,3 ne montre pas une différence d'encombrement stérique suffisante entre les deux thiocétals diastéréoisomères pour que le dédoublement soit possible.

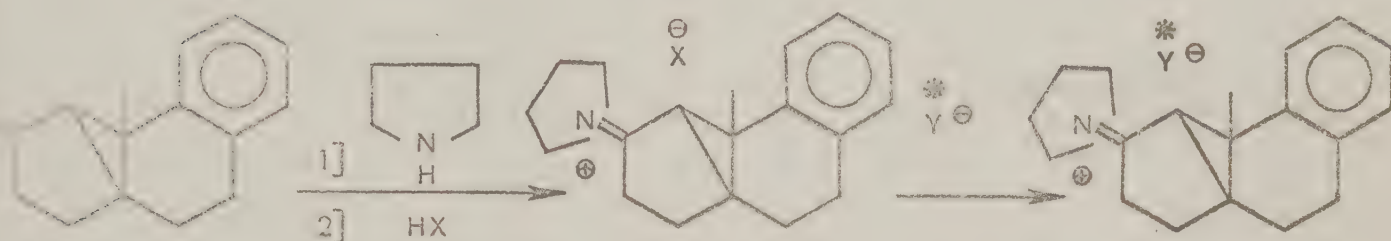
Cette observation a été vérifiée expérimentalement par COREY et MITRA (22).

L'isolement d'un isomère optiquement pur d'un homologue stériquement plus encombré du butanedithiol-2,3 permettrait peut-être la séparation du mélange menthone-isomenthone. Les difficultés d'obtention d'un tel réactif nous ont convaincu d'écarter momentanément son usage.

e) Utilisation de dérivés ammoniums

W.R. ADAMS et ses collaborateurs ont décrit récemment une méthode de dédoublement des composés carbonylés chiraux racémiques, en série stéroïde, par des moyens plus simples (26).

Ces auteurs font agir la pyrrolidine sur le produit carbonylé pour former le dérivé immonium correspondant. Le dédoublement est obtenu en opposant au cation immonium racémique un anion optiquement actif.

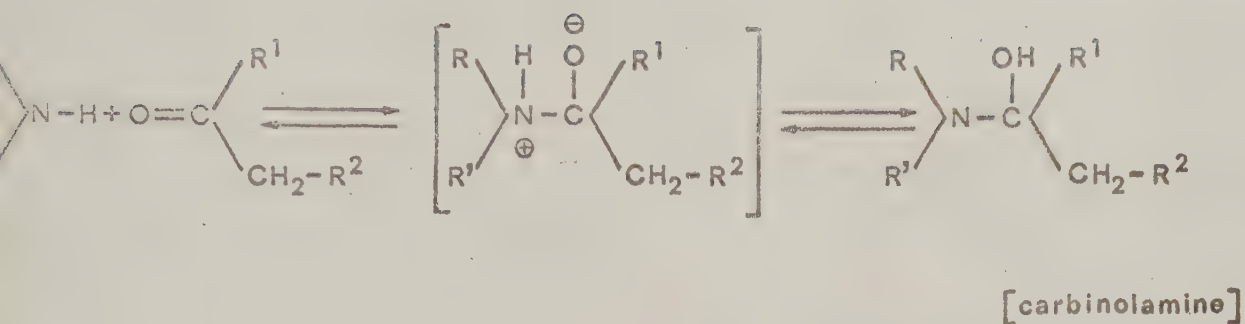


Après dédoublement, l'hydrolyse du sel d'immonium par la soude 0,1 N conduit au dérivé carbonylé.

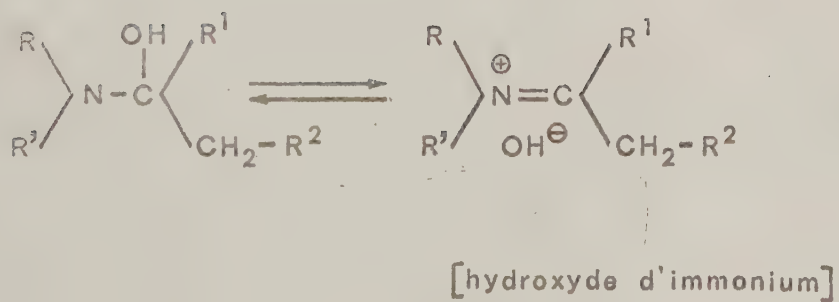
2) Mécanismes de formation des immoniums, imines et énamines

Les résultats précédents ont attiré notre attention sur les caractéristiques de la fonction immonium, qui est d'accès facile (27).

On admet généralement que l'attaque nucléophile d'une fonction carbonylé par une amine conduit à la formation réversible d'une carbinolamine (28) (29) (31).

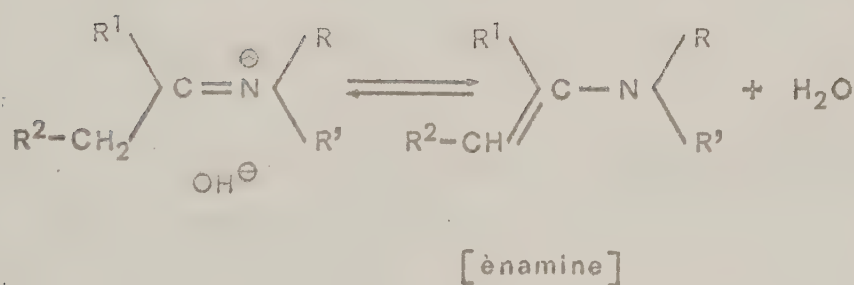


Cette carbinolamine intermédiaire est en équilibre avec l'hydroxyde d'immonium correspondant (30).

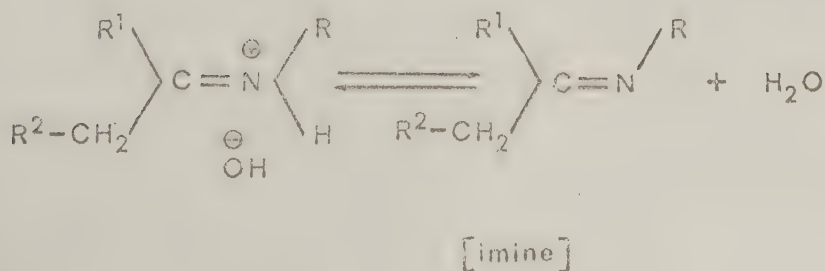


STORK et ses collaborateurs (30) ont constaté la nécessité d'une trace d'acide libre pour catalyser la réaction entre une cétone et une amine secondaire ; ils envisagent un réarrangement de l'hydroxyde d'immonium :

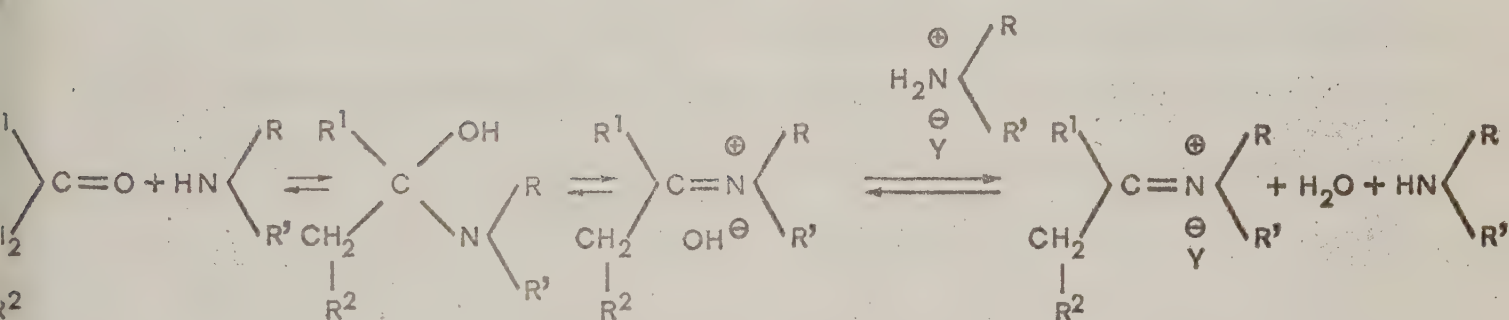
- Avec une amine secondaire, où R et R' $\neq$ H ;
le terme de la réaction est l'énamine :



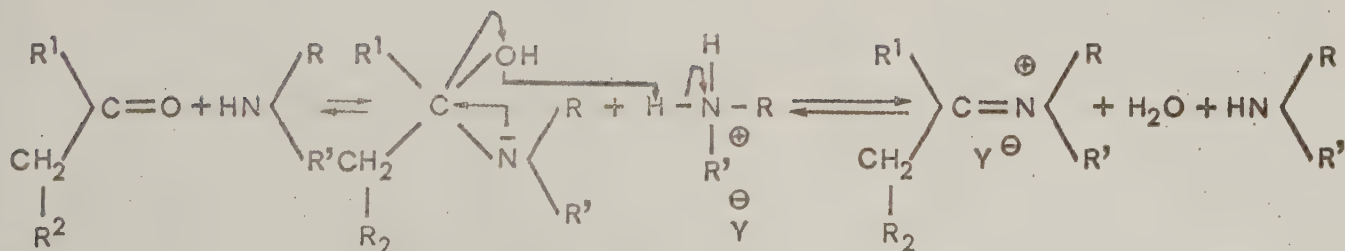
- Avec une amine primaire où R' = H, le terme de la réaction est une imine (31) :



Inversement, la réaction d'un sel d'ammonium sur un dérivé carbonylé conduisant à un sel d'immonium doit être catalysée par une trace d'amine libre (27) :



On peut aussi admettre une catalyse par le sel de l'amine sur la carbinolamine intermédiaire :



[sel d'immonium]

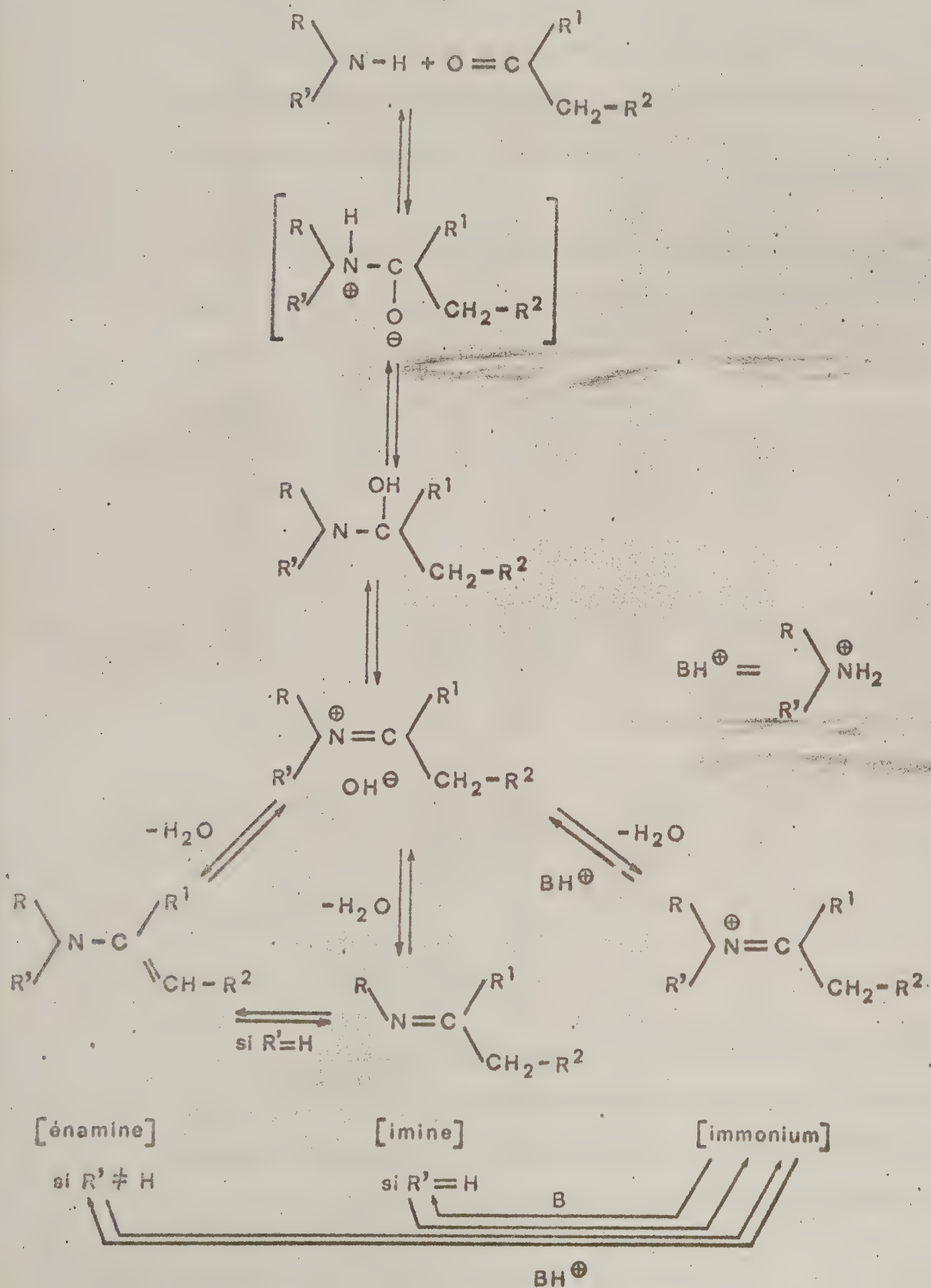
Le sel d'immonium correspondant au sel d'amine est le terme de la réaction.

Il semble que les données cinétiques relatives à ces réactions ne permettent pas d'élaborer actuellement une théorie générale qui précise dans chaque cas particulier les mécanismes exacts par lesquels la carbinolamine évolue vers l'imine, l'énamine, ou l'immonium (29) (31). Les mécanismes proposés pour l'hydrolyse en phase aqueuse (97) ne sont pas nécessairement valables pour les réactions de formation de ces composés en milieu organique.

En résumé, les formations des imines, énamines, et immoniums passent toutes par la même carbinolamine. La structure de cet intermédiaire et les conditions de réaction rendent son évolution prépondérante vers l'un des trois termes théoriquement possibles de la réaction.

tableau 6

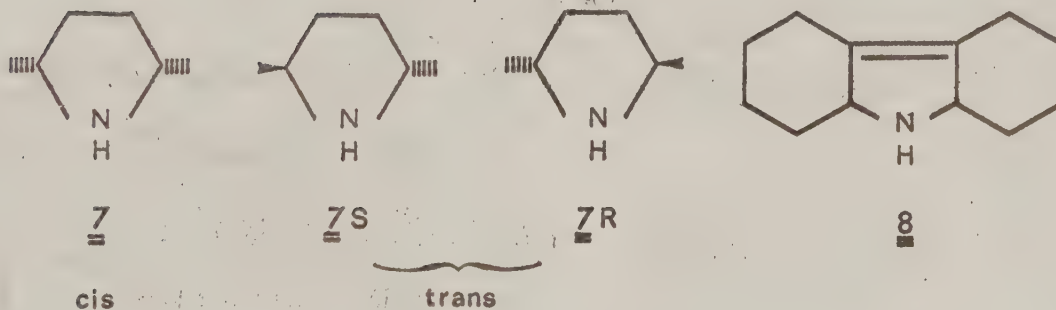
Les correspondances entre carbinolamine, imine, énamine et immonium.



3) Nouveau projet d'utilisation des sels d'immoniums

Les sels d'immoniums auxquels conduisent les mécanismes précédents sont stables en milieu acide et leur hydrolyse alcaline douce ramène au carbonyle de départ.

Nous avons pensé faire réagir le mélange naturel des menthones épimères avec l'énantiomère convenable d'une amine secondaire $\alpha\alpha'$ disubstituée, telle que la diméthyl-2,5 pyrrolidine 7, ou le décahydro-1,2,3,4,5,6,7,8,10,13 carbazole 8 :

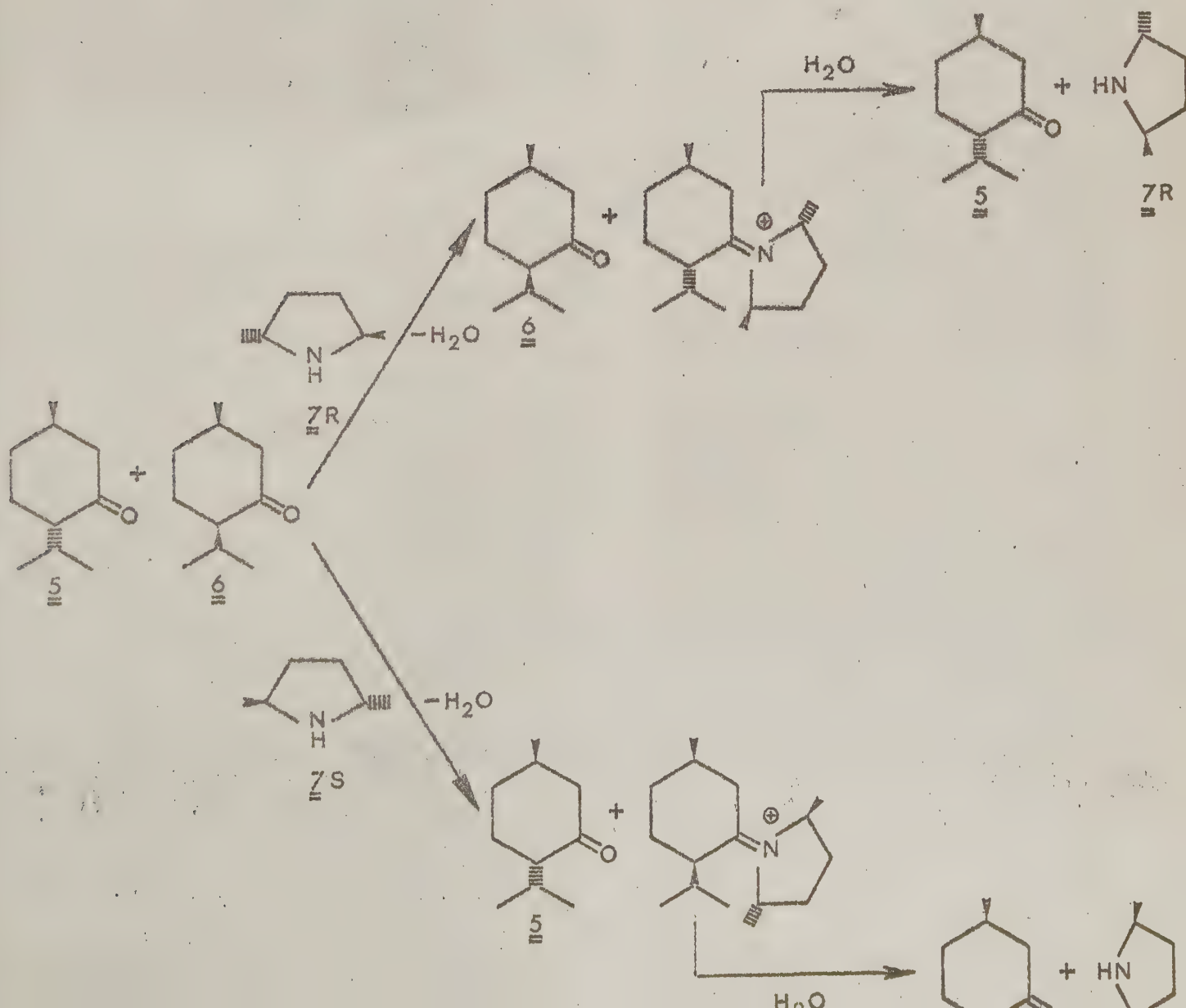


A condition que le substituant en α du groupe carbonyle de la cétone puisse adopter la conformation quasi axiale, l'examen des modèles moléculaires ne montre pas de contraintes stériques incompatibles avec la formation d'immoniums. La construction des modèles montre en

outre qu'avec l'amine de configuration $\underline{\underline{7R}}$, seule la (-) menthone pourrait réagir. Avec l'amine $\underline{\underline{7S}}$, seule la (+) isomenthone réagirait.

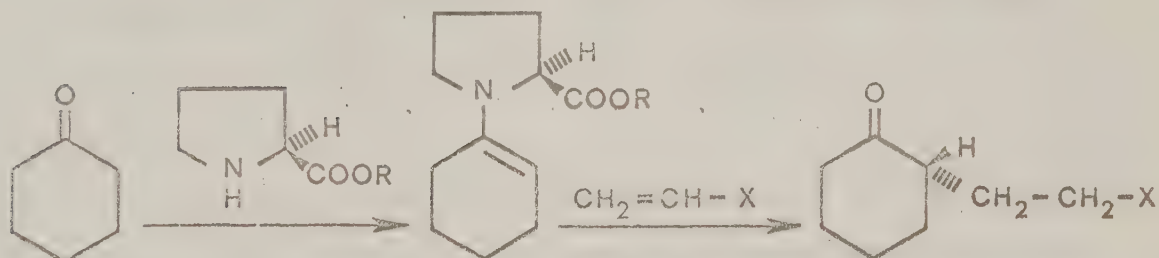
tableau 7

Réactions entre les diméthyl-2,5 pyrrolidines trans et les menthones.



Les conditions de réaction entre l'amine 7 R et le mélange des menthones étant épimérisantes, un excès d'amine pourrait convertir la totalité du mélange des cétones en immonium de la (-) menthone.

S.I. YAMADA et ses collaborateurs ont appliqué très récemment une idée proche de la nôtre. A la suite des travaux de A. HOREAU (88), ces auteurs japonais décrivent des synthèses asymétriques d'alkyl-2 cyclohexanones (79) utilisant l'encombrement créé par le substituant méthyle dans les énamines des esters de la (-) proline et de la cyclohexanone :



Le chapitre suivant est consacré aux résultats obtenus dans les réactions entre les menthones et des amines diversement encombrées.

Un dernier chapitre traite de l'interprétation des résultats observés.

CHAPITRE II - RESULTATS.

Avant d'aborder l'étude du comportement des menthones vis à vis d'amines encombrées, telles que les diméthyl-2,5 pyrrolidines, il était intéressant de comparer leur réactivité vis à vis de molécules d'une géométrie moins contraignante.

1) Réactions avec des amines secondaires :

- Formation d'énamines :

a) Avec la diméthylamine :

La méthode de préparation à froid des énamines décrite par W.A. WHITE et H. WEINGARTEN (33) permet la conversion du mélange naturel des menthones en énamines de la diméthylamine.

L'hydrolyse des chlorhydrates d'immoniums précipités par le gaz chlorhydrique à partir de la solution étherée de ces énamines, donne un mélange de menthones où la proportion remarquable de 83,5% de (+) isomenthone correspond à la proportion de la forme isomenthyle dans le mélange des énamines.

L'analyse montre d'autre part que le mélange résiduel issu de la préparation des énamines contient des traces de menthone et d'isomenthone dans les proportions correspondant à l'épimérisation.

b) Avec la pyrrolidine :

Les énamines des menthones et de la pyrrolidine peuvent se préparer indifféremment par la méthode de STORK (30), avec distillation azéotropique de l'eau formée, ou à froid par l'emploi de $TiCl_4$ (33).

Les deux méthodes conduisent aux mêmes mélanges, très stables. Le gaz chlorhydrique transforme ces énamines en chlorhydrates d'immoniums dont l'hydrolyse produit la (+) isomenthone à 92% de pureté.

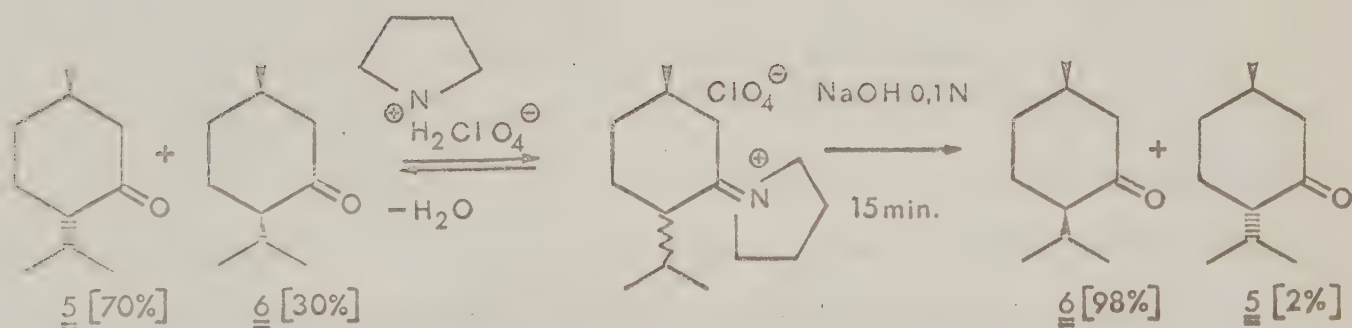
Ce résultat va dans le même sens que celui observé avec la diméthylamine, mais la réaction avec la pyrrolidine est nettement plus sélective.

L'examen des proportions de (-) menthone et de (+) isomenthone avant et après réaction, confirme que la formation des énamines a lieu dans des conditions où l'équilibre thermodynamique est atteint (76) (77).

On observe en effet que le mélange de cétones résiduelles issu de la préparation des énamines, a la composition du mélange naturel.

- Formation d'immoniums :

Une autre façon de combiner les menthones et la pyrrolidine a été envisagée : celle décrite par N.J. LEONARD et J.V. PAUKSTELIS (27). Elle consiste à chauffer le perchlorate ou le fluoborate de l'amine avec les cétones, au reflux d'un solvant permettant la distillation azéotropique, et ceci en présence d'une quantité catalytique d'amine libre.



En éliminant l'eau formée, la distillation azéotropique déplace l'équilibre de la réaction vers le sel d'immonium.

L'expérience nous a montré l'intérêt des perchlorates, dont la stabilité est généralement satisfaisante, et qui conduisent à des immoniums très bien cristallisés.

Le perchlorate de pyrrolidinium réagit ainsi presque quantitativement avec le mélange naturel des menthones, en 14 heures, avec distillation azéotropique par le benzène de l'eau formée.

Le perchlorate d'immonium obtenu est recristallisé dans un mélange acétonitrile-éther. Son hydrolyse doit être effectuée à un pH suffisamment élevé pour être rapide, tout en évitant l'épimérisation due à un pH trop alcalin. Si le pH est trop bas, la vitesse d'hydrolyse diminue et devient comparable à la vitesse d'épimérisation. Les meilleures conditions d'hydrolyse sont celles décrites par W.R. ADAMS et ses collaborateurs (26) pour d'autres sels d'immoniums. Ils préconisent l'usage de la soude décinormale à la température ambiante, avec des temps de contact de l'ordre d'une dizaine de minutes.

Quand toutes ces conditions sont réalisées, on constate que l'hydrolyse du perchlorate d'immonium préparé à partir du perchlorate de pyrrolidinium et du mélange naturel des menthones fournit de la (+) isomenthone à 98% de pureté.

c) Conclusion :

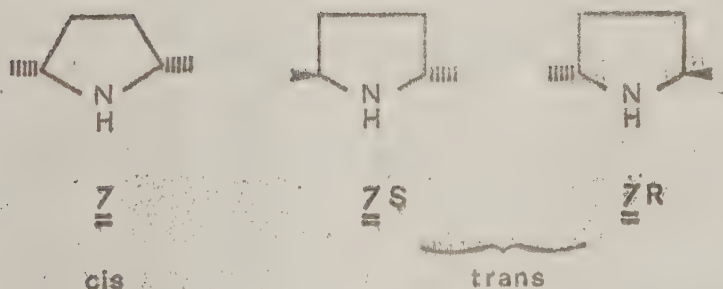
L'hydrolyse des immoniums, formés directement ou par l'intermédiaire des énamines, montre que la (+) isomenthone réagit préférentiellement avec la diméthylamine et surtout avec la pyrrolidine. Celle-ci se montre plus sélective que la diméthylamine, et l'hydrolyse du perchlorate d'immonium obtenu à partir du perchlorate de pyrrolidinium permet de réaliser avec de bons rendements la conversion du mélange naturel des menthones en (+) isomenthone pratiquement pure.

Nous reviendrons au chapitre suivant sur l'intérêt de ce résultat et sur son interprétation.

2) Réactions avec des amines secondaire $\alpha\alpha'$ disubstituées

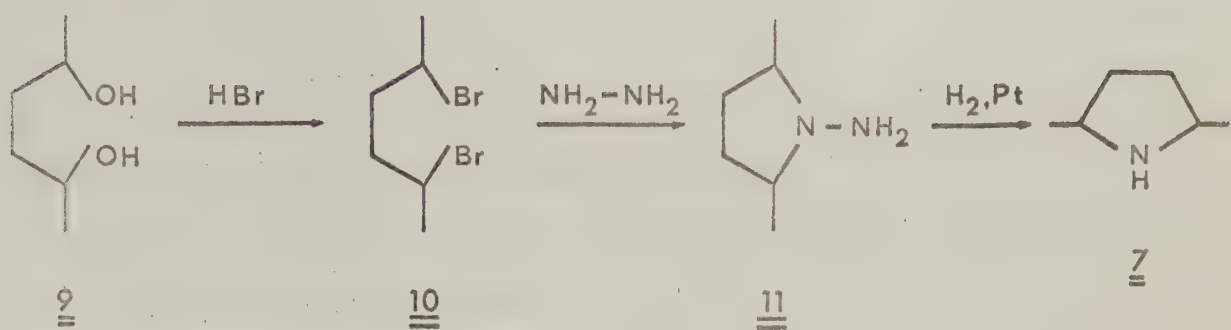
Avant de considérer le comportement des menthones vis-à-vis d'amines secondaires $\alpha\alpha'$ disubstituées, il convient de rappeler brièvement les voies de synthèse utilisées pour atteindre ces composés.

a) Préparation des diméthyl-2,5 pyrrolidines 7



La première synthèse envisagée pour ces amines est décrite par C.G. OVERBERGER et ses collaborateurs, selon le schéma suivant (36) :

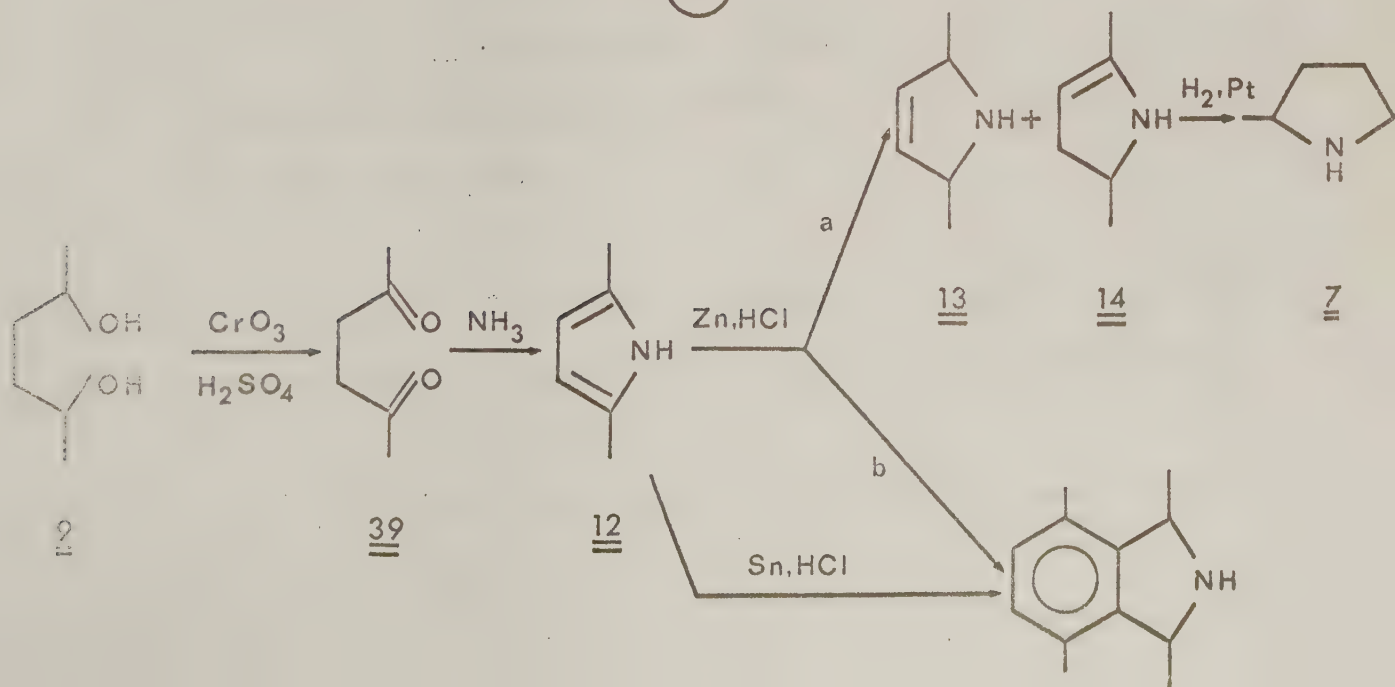
(I)



Le passage de 1'hexanediol-2,5 au dibromo-2,5 hexane a fait l'objet d'une publication de N. KORNBLUM et J.H. EICHER (37) qui décrivent une technique pour isoler le dibromo-2,5 hexane méso du mélange obtenu.

Bien que la cyclisation qui constitue la deuxième étape de cette synthèse ne soulève aucune difficulté, la séparation des deux hydrazines 11, cis et trans, est particulièrement laborieuse et délicate, aussi avons nous été amenés à considérer une autre préparation des diméthyl-2,5 pyrrolidines, selon le schémaci-dessous

(II)



L'oxydation chromique de l'hexanediol-2,5 9 conduit à l'hexanedione-2,5 39, ou acétonylacétone, (38), qui sous l'action de l'ammoniac se cyclise en diméthyl-2,5 pyrrole 12 (39). Celui-ci peut être réduit de différentes façons :

a) D.M. LEMAL et S.D. Mc GREGOR, qui ont réduit le pyrrole disubstitué 12 selon une technique décrite par G.G. EVANS, en utilisant le zinc et l'acide chlorhydrique, ont caractérisé dans les produits de réaction les diméthyl-2,5 Δ 3 pyrrolines 13 cis (20%) et trans (80%) (40) (41) (43).

L'analyse par chromatographie en phase vapeur (CPV) nous a permis de séparer en deux composants le produit obtenu par les mêmes procédés que D.M. LEMAL et S.D. Mc GREGOR. Ces composants ont été isolés par CPV préparative. L'examen de leurs spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire nous a conduit aux conclusions suivantes :

- Le produit le plus abondant (80%) correspond au mélange des diméthyl-2,5 Δ 3 pyrrolines 13 cis et trans, caractérisées par LEMAL et Mc GREGOR.

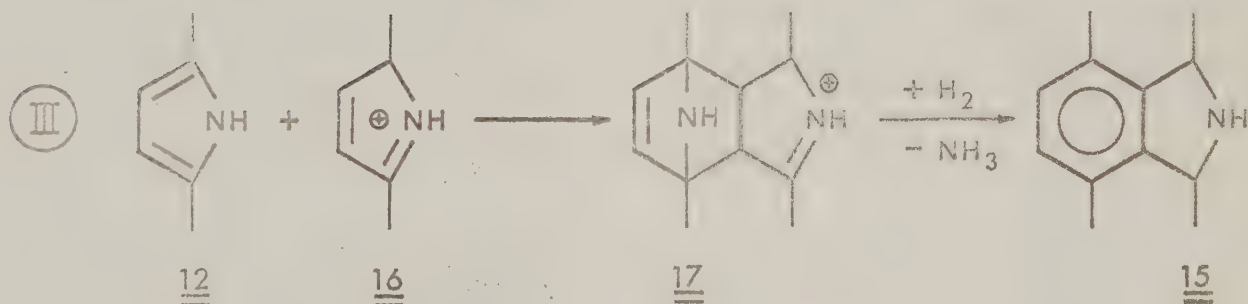
- A côté de ce composé, on constate la présence, en quantité plus faible (20%), de diméthyl-2,5 Δ 2 pyrroline 14.

Les deux pyrrolines 13 et 14 se réduisent catalytiquement par

l'hydrogène en présence de noir de platine Adams en donnant le mélange des trois diméthyl-2,5 pyrrolidines 7, cis et trans.

b) La réduction quantitative du pyrrole disubstitué 12 en tétraméthyl-1,3,4,7 isoindoline 15 a été effectuée par R. BONNET et J.D. WHITE au moyen d'étain et d'acide chlorhydrique (42).

Ces auteurs suggèrent le mécanisme suivant pour la formation de l'isoindoline 15 :



La forme protonée 16 du diméthyl-2,5 pyrrole 12 agirait comme diénophile vis-à-vis du diène 12 pour donner un intermédiaire 17 dont la réduction conduit au produit 15.

Ce mécanisme suppose la coexistence de la forme protonée du pyrrole disubstitué, 16, avec un excès de celui-ci, dans des conditions où sa réduction est plus lente que la condensation entre 12 et 16.

Nous avons observé en effet que la nature du métal réducteur n'a pas d'influence, et que la réduction du diméthyl-2,5 pyrrole par le zinc et l'acide chlorhydrique peut conduire quantitativement à l'isoindoline 15.

Il suffit pour cela que l'addition du pyrrole disubstitué 12 au système réducteur Zn-HCl soit assez rapide, la température étant maintenue assez basse par ailleurs pour que l'attaque du zinc par l'acide chlorhydrique soit lente. Le pyrrole disubstitué 12 s'accumule alors en présence de sa forme protonée 16 et on peut obtenir un excellent rendement en isoindoline 15.

Pour aboutir aux pyrrolines 13 et 14 suivant la voie a) il est donc nécessaire de pratiquer la réduction du diméthyl-2,5 pyrrole à une température aussi élevée que possible, en introduisant très lentement le pyrrole 12 dans le milieu réducteur.

Il est à remarquer que l'isoindoline tétraméthylée 15 est une diméthyl-2,5 pyrrolidine substituée. Sa préparation pouvait donc présenter un intérêt analogue à celui des amines 7. Cependant, l'isoindoline 15 est extrêmement instable et donne en quelques heures,

à température ambiante, des produits de polymérisation rouge vif, ce qui exclut leur utilisation.

Une autre voie de synthèse, qui fait appel à l'acétonylacétone et à l'aminoguanidine pour atteindre la N-aminodiméthyl-2,5 pyrrolidine 11, est décrite par des auteurs allemands (44). Cette synthèse, qui joint aux inconvénients de la synthèse I celui de mettre en jeu des réactifs onéreux, n'a pas été retenue.

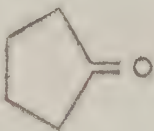
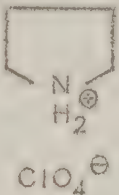
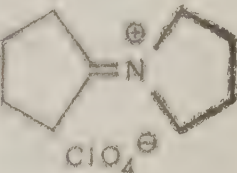
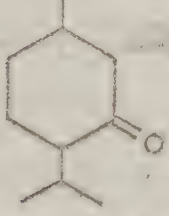
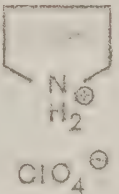
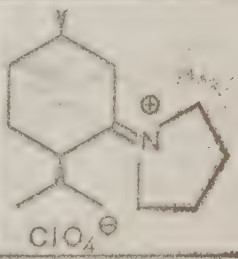
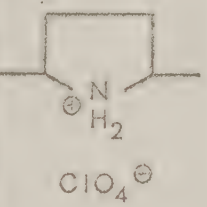
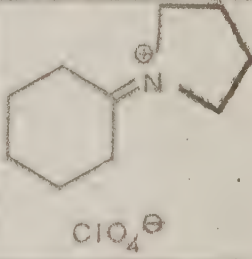
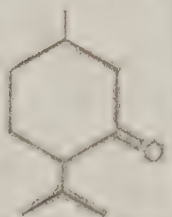
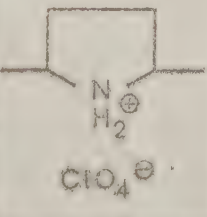
Après la mise au point précise des conditions de réduction du diméthyl-2,5 pyrrole, par le zinc et l'acide chlorhydrique, c'est finalement la voie de synthèse II qui s'est révélée le plus sûr moyen de préparer les diméthyl-2,5 pyrrolidines 7.

b) Réactivité des diméthyl-2,5 pyrrolidines :

La réactivité des diméthyl-2,5 pyrrolidines est moindre que celle de la pyrrolidine, qu'il s'agisse de réactions avec diverses cétones ou avec les menthones, comme l'indique le tableau suivant :

tableau 8

Réactivité comparée des perchlorates de la pyrrolidine et des diméthyl-2,5 Pyrrolidines :

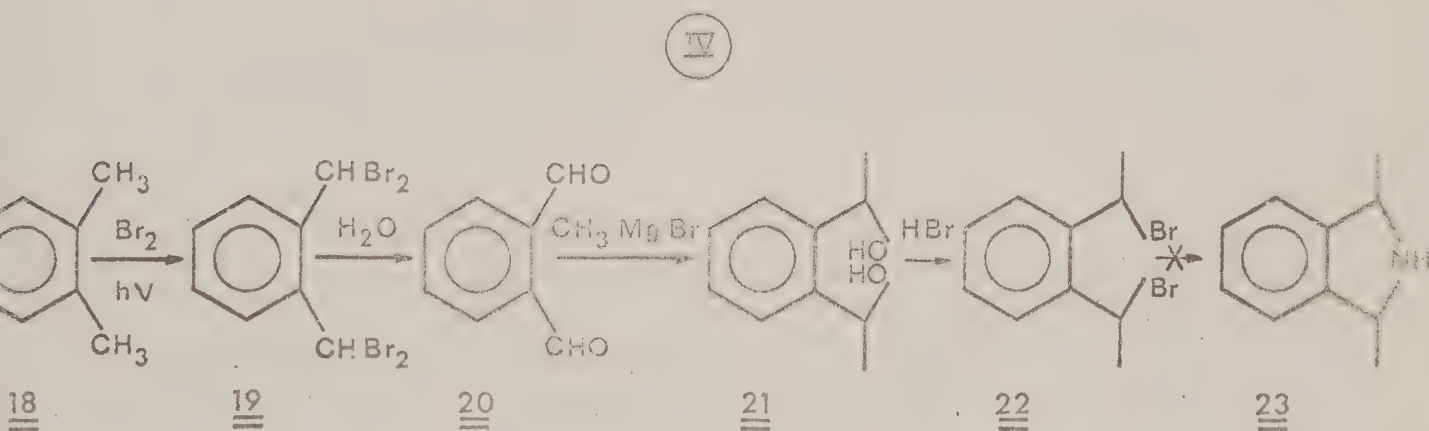
Cétone	Sel d'ammonium	Condition de réaction (27)	Rendement %	Sel d'immonium formé
		1h t. ambiante	50	
		14h reflux du Benzène	80	
		22h reflux du Benzène	78	
		10h reflux du Benzène	0	—

Les diméthyl-2,5 pyrrolidines elles-mêmes ne sont pas plus réactives que leurs perchlorates vis-à-vis des menthones. En effet les essais de préparation des énamines correspondantes, soit par distillation azéotropique en présence d'un peu d'acide, soit à froid par $TiCl_4$, ont été négatifs.

Les diméthyl-2,5 pyrrolidines cis et trans sont trop volatiles (E_{760} 110°C) pour être utilisées avec des solvants dont la température de reflux élevée permettrait la distillation azéotropique dans des conditions suffisamment énergiques pour qu'il y ait réaction avec les menthones. Aussi a-t-il fallu envisager la synthèse d'autres amines, moins volatiles, présentant le même encombrement en $\alpha\alpha'$ de l'azote.

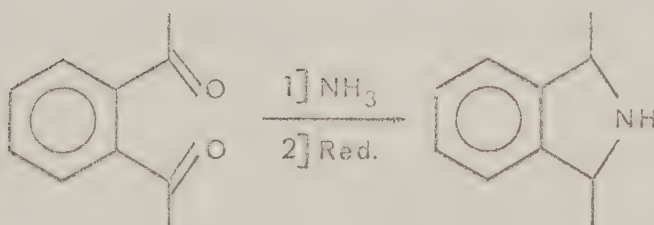
c) Autres synthèses d'amines :

Parallèlement à la mise au point de la synthèse de la diméthyl-2,5 pyrrolidine, nous avons étudié l'éventualité de la préparation de la diméthyl-1,3 isoindoline 23 :



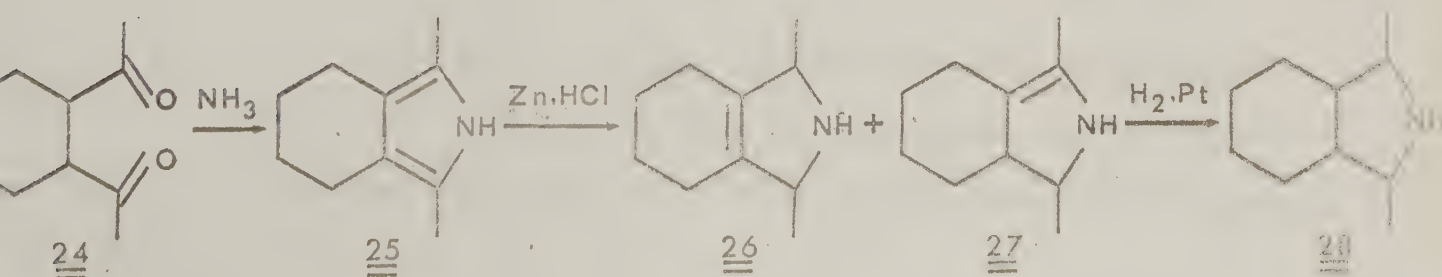
R. DELUCHAT a décrit dès 1934 les premières étapes de cette synthèse (45). Nous avons vérifié qu'en dépit d'une préparation pénible du tétrabromoxylène 19, il n'y a guère de difficultés pour atteindre le dérivé dibromé 22 (46 à 48).

Nous avons effectué de nombreux essais de cyclisation du dibromure 22 au moyen d'amines utilisées avec succès dans des séries homologues pour des cyclisations semblables (36) (49). Aucune de ces méthodes ne s'est révélée très avantageuse. En effet, l'instabilité de l'isoindoline 23, quand elle est formée, est comparable à celle de la tétraméthyl-1,3,4,7 isoindoline 15, dont l'étude nous a dissuadé de tenter la préparation de 23 par la voie suivante (50) (51) :



L'instabilité des isoindolines nous a suggéré la synthèse d'amines saturées ayant le même squelette carboné. Il semblait intéressant de s'inspirer du schéma de synthèse II qui conduit aux pyrrolidines diméthylées 7 :

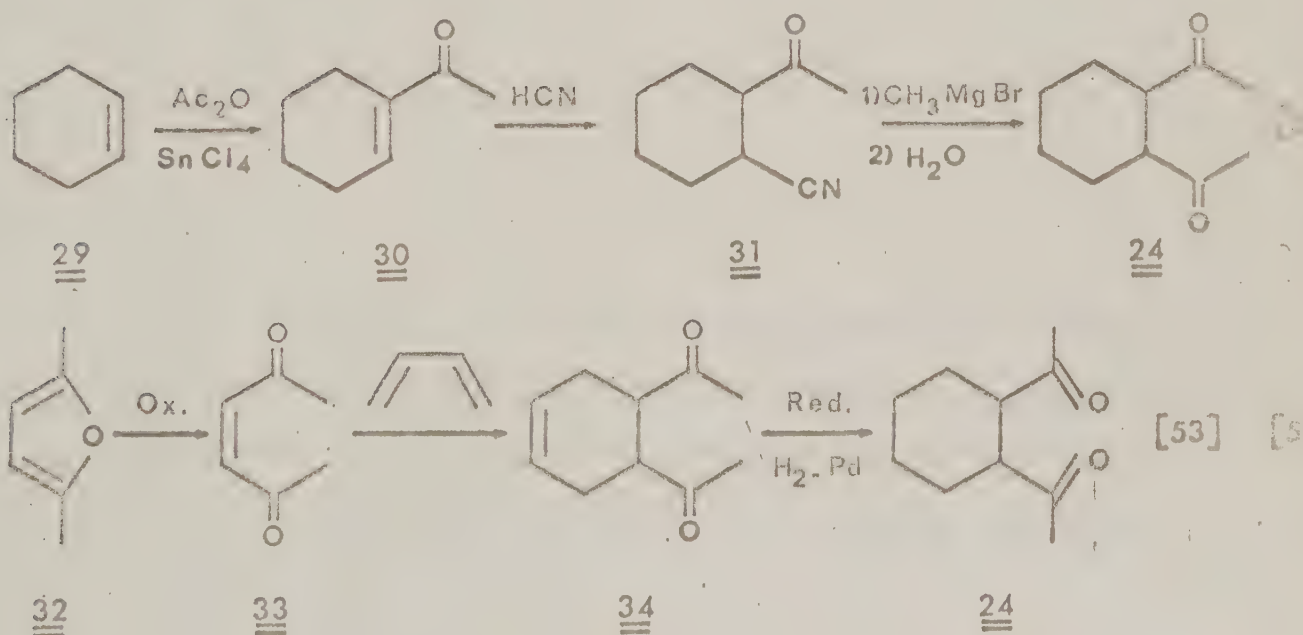
(V)



Le point de départ de cette synthèse est le diacétyl-1,2 cyclohexane 24 (54).

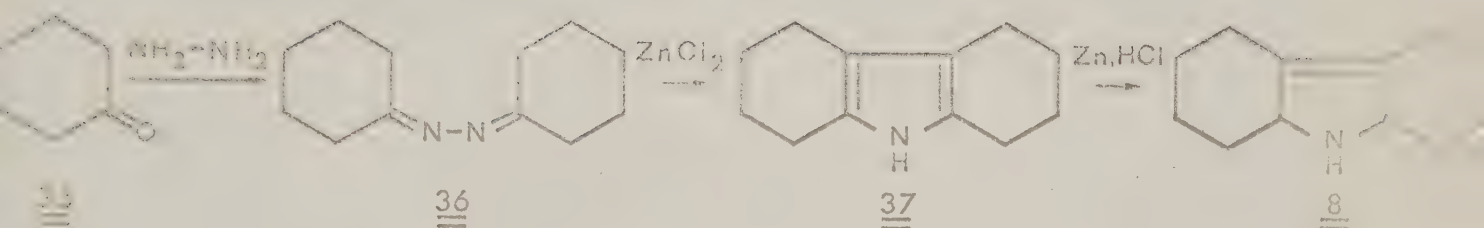
Un seul des deux énantiomères trans de l'amine 28 serait utilisable pour le dédoublement des menthones épimères. La synthèse doit donc fournir des quantités relativement importantes de l'amine 28. Il est nécessaire en conséquence que la dicétone 24 soit disponible en abondance et d'un accès facile.

Or le diacétyl-1,2 cyclohexane a toujours été décrit comme le terme de synthèses particulièrement délicates (52 à 54) :

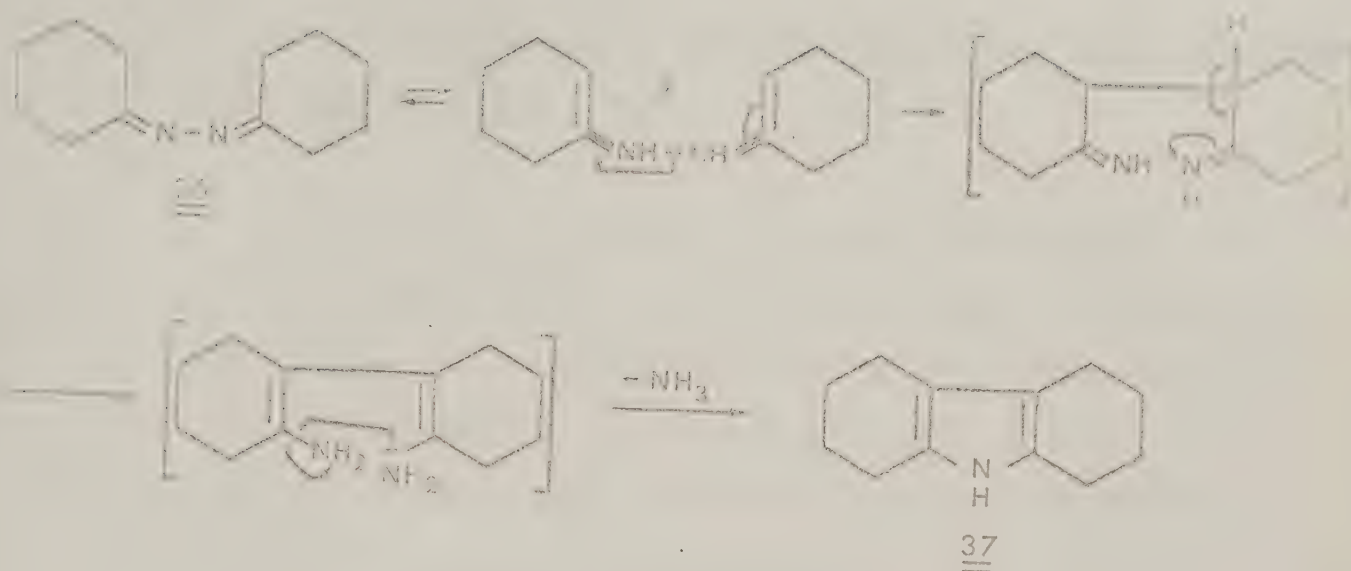


Après quelques tentatives pour préparer rapidement des quantités importantes de diacétyl-1,2 cyclohexane, nous avons écarté cette synthèse au profit de celle des dérivés hydrogénés du carbazole,

qui devaient à priori présenter tous les avantages recherchés :



L'hydrazine et la cyclohexanone conduisent à l'azine correspondante 36 (55). Le chauffage de l'azine en présence d'un catalyseur acide est une application de la réaction de Piloty (56) et produit l'octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 carbazole 37 avec départ d'ammoniac :



Les rendements sont les suivants :

Rendement	Azine <u>36</u>	Octahydro carbazole <u>37</u>	Décahydro Carbazole <u>8</u>
Littérature	76%	76 à 79%	"good"
Obtenu	87%	63%	75%

L'octahydrocarbazole 37 a une structure de pyrrole substitué. Sa réduction par le zinc, ou l'étain, et l'acide chlorhydrique conduit au décahydro-1,2,3,4,5,6,7,8,10,13 carbazole 8 qui est, dans cette série, l'homologue de la diméthyl-2,5 Δ 3 pyrroline 13.

d) Comportement des menthones vis-à-vis des amines secondaires
 α,α' disubstituées :

Le décahydrocarbazole 8 ne réagit pas avec les menthones, ni par la méthode de STORK, ni par celle de WHITE et WEINGARTEN. Dans le xylène ou dans la tétraline à reflux, il y a décomposition du décahydrocarbazole sans qu'on observe de réaction avec les menthones. Il en est de même à 250°C, en l'absence de solvant. Le perchlorate correspondant au décahydrocarbazole 8 ne s'est pas montré plus réactif.

Ces difficultés nous ont amené à envisager des modifications des méthodes de préparation des énamines pour les menthones et ces amines encombrées.

L'usage d'agents déshydratants, tels que les tamis moléculaires ou le chlorure de calcium pulvérulent (59), même avec chauffage en tubes scellés à 300°C, n'a pas apporté de nouveaux résultats. Le perfectionnement décrit par A. HOREAU et ses collaborateurs (60) pour la distillation azéotropique n'a pas transformé cette situation.

Nous avons songé à modifier la fonction carbonyle des menthones pour avoir une molécule plus réactive. Dans cette perspective nous avons étudié la préparation des menthylidène-imines et des menthylidène-méthylimines. Des différences de réactivité sont alors apparues entre la (-) menthone et la (+) isomenthone, différences qui sont déjà

sensibles vis-à-vis de l'hydroxylamine, et que nous allons exposer maintenant.

3) Etude de l'oximation des menthones :

La (-) menthone et la (+) isomenthone diffèrent par la configuration absolue de l'atome de carbone adjacent au groupe carbonyle et porteur du substituant isopropyle. On pouvait s'attendre à une différence de réactivité de ces cétones vis-à-vis de l'hydroxylamine.

Effectivement, une étude cinétique sommaire montre que la (-) menthone s'oxime environ trois fois plus vite que la (+) isomenthone.

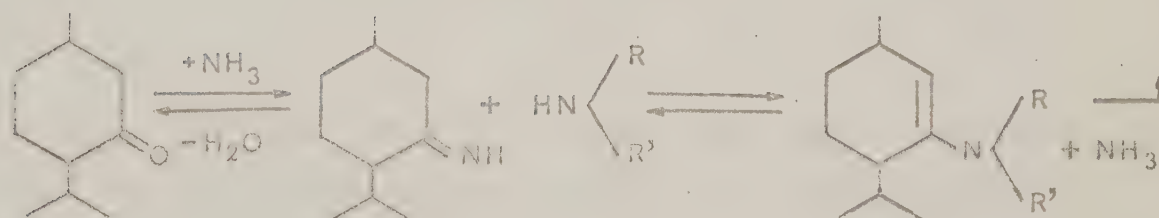
Cette différence des vitesses d'oximation est cependant trop faible pour permettre une séparation des deux épimères.

4) Réactions avec des amines primaires peu encombrées :

- L'ammoniac :

L'étude des dérivés des menthones avec l'ammoniac a été envisagée à l'origine dans le but de provoquer la réaction des menthones avec les amines secondaires $\alpha\alpha'$ disubstituées que nous avons préparées.

Les imines formées sont en effet susceptibles de réagir avec une amine secondaire pour donner l'énamine correspondante avec départ d'ammoniac (31) (32).



Dans la réaction directe entre les menthones et une amine secondaire, il faut déplacer l'équilibre par distillation azéotropique de l'eau formée, mais dans une réaction entre menthylidène-imines et amine secondaire, l'ammoniac est éliminé par simple chauffage. La réaction entre les imines des menthones et la diméthyl-2,5 pyrrolidine devrait être en conséquence plus rapide et plus complète que la réaction directe entre amine et cétones.

Le mélange naturel des menthones, traité dans l'ammoniac liquide par un agent déshydratant convenable, conduit à des mélanges

des menthones et de leurs imines. Une mise au point précise des conditions de la réaction, par adaptation de la méthode décrite par W.A. WHITE et H. WEINGARTEN (33) pour la préparation des ènamines, a été nécessaire pour atteindre un rendement maximum de 42% et une bonne reproductibilité de la préparation de ces imines qui sont peu stables.

Les résultats obtenus justifiaient une étude plus précise de ces imines, non décrites jusqu'ici.

L'action du gaz chlorhydrique anhydre permet de séparer les menthylidène-imines du milieu réactionnel sous forme de leurs chlorhydrates. L'hydrolyse de ces chlorhydrates restitue les menthones dans les proportions où celles ci ont réagi avec l'ammoniac (68).

Les produits d'hydrolyse ont la composition suivante :

(-) menthone	75%
(+) isomenthone	25%

La (-) menthone réagit donc avec l'ammoniac plus facilement que la (+) isomenthone. Les différences de réactivité observées ne sont cependant pas suffisantes pour permettre une séparation de ces deux cétones au moyen de cette réaction.

- La monométhylamine :

Les menthones réagissent avec la méthylamine dans les mêmes conditions qu'avec l'ammoniac. Les imines obtenues sont plus stables, les rendements assez élevés et d'une bonne reproductibilité (70 à 75%). L'hydrolyse des chlorhydrates d'immoniums correspondant à ces nouvelles imines conduit à un mélange de (-) menthone et de (+) isomenthone dans les mêmes proportions que dans le mélange naturel. Les deux cétones ont donc le même comportement vis-à-vis de la monométhylamine.

- Conclusion :

Les différences de réactivité de la (-) menthone et de la (+) isomenthone avec l'ammoniac et la monométhylamine ne sont pas suffisantes pour permettre la séparation des deux cétones.

Le chauffage des menthylidène-imines et menthylidène-méthylimines en présence de diméthyl-2,5 pyrrolidine, dans les conditions de formation des énamines, a produit la décomposition des imines sans former les énamines attendues.

Ces résultats nous ont cependant amené à envisager la condensation des menthones avec des amines chirales ou particulièrement encombrées.

5) Réactions avec des amines primaires chirales ou encombrées :

F. JOHNSON (75) note que les effets stériques observés lors de la formation des cétimines cycliques sont souvent inverses de ceux auxquels conduisent les énamines.

Etant donné les résultats obtenus avec la pyrrolidine d'une part et l'ammoniac d'autre part, nous avons tenté la préparation des menthylidène-imines correspondant à des amines primaires chirales ou encombrées.

a) (Phényl-1) éthylamine :

Par chauffage du mélange des menthones épimères avec la (phényl-1) éthylamine racémique et distillation azéotropique de l'eau formée, en présence d'une trace d'acide, l'imine correspondante est facile à préparer.

Par passage du gaz chlorhydrique dans la solution étherée anhydre de cette imine, le chlorhydrate d'immonium se forme et précipite, le solvant et les traces de menthones résiduelles restent en solution. Ce chlorhydrate se présente sous la forme d'une gomme très dure, difficile à purifier par des lavages successifs à l'éther anhydre.

Ce sel est insoluble dans une solution concentrée de bicarbonate de sodium. Il est hydrolysé en quelques heures par une solution diluée d'acide chlorhydrique. L'analyse par CPV de la solution dans

l'éther des produits d'hydrolyse montre qu'ils contiennent un mélange de menthones de composition :

- (-) menthone	90%
- (+) isomenthone	10%

La préparation de l'imine des menthones avec la (+) (phényl-1) éthylamine, suivie du traitement par l'acide chlorhydrique déjà décrit, et l'hydrolyse du sel obtenu ont conduit au même résultat.

La chiralité de l'amine n'a donc aucune influence sur le terme de cette réaction.

La préparation directe, par le perchlorate de la (phényl-1) éthylamine racémique, de l'immonium correspondant des menthones a donné les proportions de 90% de (-) menthone et de 10% de (+) isomenthone dans les produits d'hydrolyse.

b) (Naphtyl-1) éthylamine

Tout comme la (phényl-1) éthylamine, la (+) (naphtyl-1) éthylamine réagit directement avec le mélange des menthones épimères.

La solution étherée de l'imine obtenue est convertie par le gaz chlorhydrique en un sel qui se présente comme précédemment sous la forme d'une gomme.

Ce chlorhydrate d'immonium est beaucoup moins soluble dans l'eau que celui obtenu avec la (phényl-1) éthylamine. Son hydrolyse acide est par conséquent plus lente, mais conduit également à 90% de (-) menthone et 10% de (+) isomenthone.

c) Cyclohexylamine

La cyclohexylamine se condense avec les menthones dans les mêmes conditions que la (phényl-1) éthylamine pour donner des imines et des sels d'immoniums.

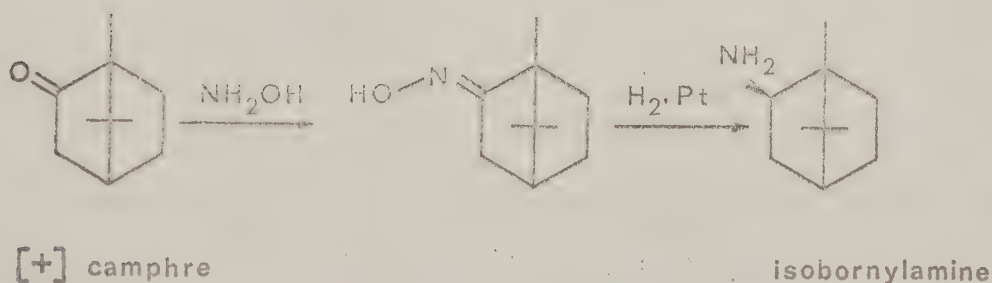
Qu'ils soient préparés directement ou obtenus par l'intermédiaire de l'imine, ces sels d'immoniums conduisent après hydrolyse à des mélanges composés de 80% de (-) menthone et de 20% de (+) isomenthone.

d) Isobornylamine

Nous avons vérifié que la chiralité de l'amine n'a aucune influence sur la sélectivité avec laquelle celle-ci se condense avec la (-) menthone ou la (+) isomenthone.

Les résultats observés avec la cyclohexylamine semblent confirmer que l'encombrement de l'amine est le facteur déterminant de la sélectivité de ces réactions. Nous avons donc envisagé de condenser le mélange naturel des menthones avec des amines particulièrement encombrées, telles que l'isobornylamine.

L'isobornylamine est facile à préparer par réduction catalytique de l'oxime du camphre naturel (88 à 90) :



Par chauffage avec le mélange des menthones épimères et distillation azéotropique par le xylène de l'eau formée, l'isobornylamine conduit à l'imine attendue.

Le gaz chlorhydrique permet ensuite d'isoler un chlorhydrate mieux cristallisé qu'aucun de ceux obtenus jusqu'ici et dont l'hydrolyse conduit finalement à un mélange qui a la composition suivante

- (-) menthone	94%
- (+) isomenthone	6%

La préparation directe de l'immonium des menthones à partir du perchlorate d'isobornylaminium a pu être également effectuée. L'hydrolyse de ce sel d'immonium donne exactement le même mélange de (-) menthone et de (+) isomenthone que celui préparé à partir de l'imine.

e) Conclusion

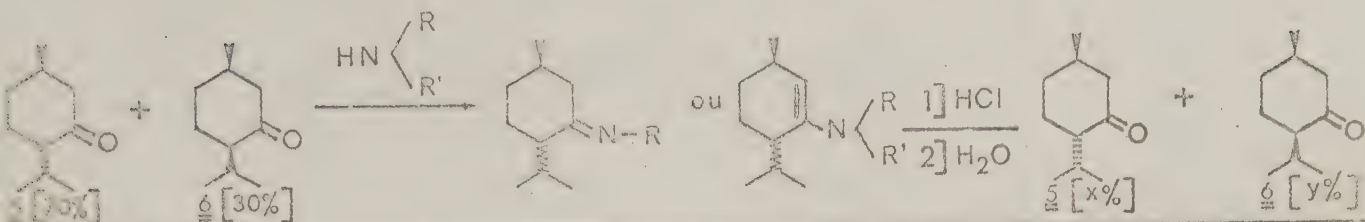
La formation d'imines entre les menthones épimères et l'isobornylamine se fait donc avec une stéréospécificité inverse mais aussi élevée que celle observée lors de la formation des énamines de la pyrrolidine et des menthones.

Il est à remarquer que la chiralité des amines primaires mises en jeu dans la préparation des imines n'a aucune influence sur la spécificité du résultat final.

L'encombrement de l'amine semble seul intervenir. Cependant, la *ter*-butylamine conduit à des résultats fort différents de ceux observés avec l'isobornylamine. Avec 60% de (-) menthone et 40% de (+) isomenthone dans les produits d'hydrolyse des immoniums formés, la stéréospécificité de la *ter*-butylamine se situe plus près de celle de la méthylamine que de celle de l'isobornylamine, contrairement à ce que laisse présager la seule considération de l'encombrement.

tableau 9

Bilan des réactions des menthones avec diverses amines



amine	dérivés formés	x% [-] menthone	y% [+] isomenthone
<chem>Nc1ccccc1</chem>	<chem>CC1(C)C(=Nc2ccccc2)C2CCC(C1)C2</chem>	94	6
<chem>CC(N)Cc1ccc2ccccc2c1</chem>	<chem>CC1(C)C(=NCCc2ccc3ccccc3c2)C2CCC(C1)C2</chem>	90	10
<chem>CC(N)Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC1(C)C(=NCCc2ccccc2)C2CCC(C1)C2</chem>	90	10
<chem>Nc1ccccc1</chem>	<chem>CC1(C)C(=Nc2ccccc2)C2CCC(C1)C2</chem>	80	20
<chem>Nc1ccccc1</chem>	<chem>CC1(C)C(=Nc2ccccc2)C2CCC(C1)C2</chem>	75	25
<chem>CC(N)C</chem>	<chem>CC1(C)C(=NC)C2CCC(C1)C2</chem>	69	31
<chem>CC(C)(C)N</chem>	<chem>CC1(C)C(=NC(C)C)C2CCC(C1)C2</chem>	60	40
<chem>CC(C)N</chem>	<chem>CC1(C)C(=NC(C)C)C2CCC(C1)C2</chem>	16.5	83.5
<chem>C1CCNCC1</chem>	<chem>CC1(C)C(=NC1)C2CCC(C1)C2</chem>	8	92

CHAPITRE III : INTERPRETATION DES RESULTATS.

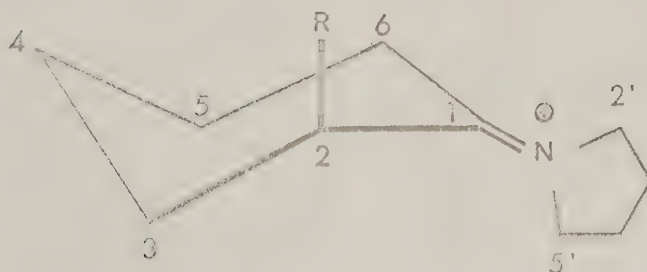
Les résultats obtenus seront discutés à partir de considérations structurales sur les sels d'immoniums et les ènamines de la (-) menthone et de la (+) isomenthone.

1) Structures des dérivés des menthones épimères avec la pyrrolidine et avec la diméthylamine :

a) Formation de sels d'immoniums :

Nous avons vu (cf. page 20) que la formation des ènamines et des immoniums passe par l'intermédiaire d'un hydroxyde d'immonium.

Considérons cet intermédiaire dans le cas de la pyrrolidine et d'une alkyl-2 cyclohexanone :



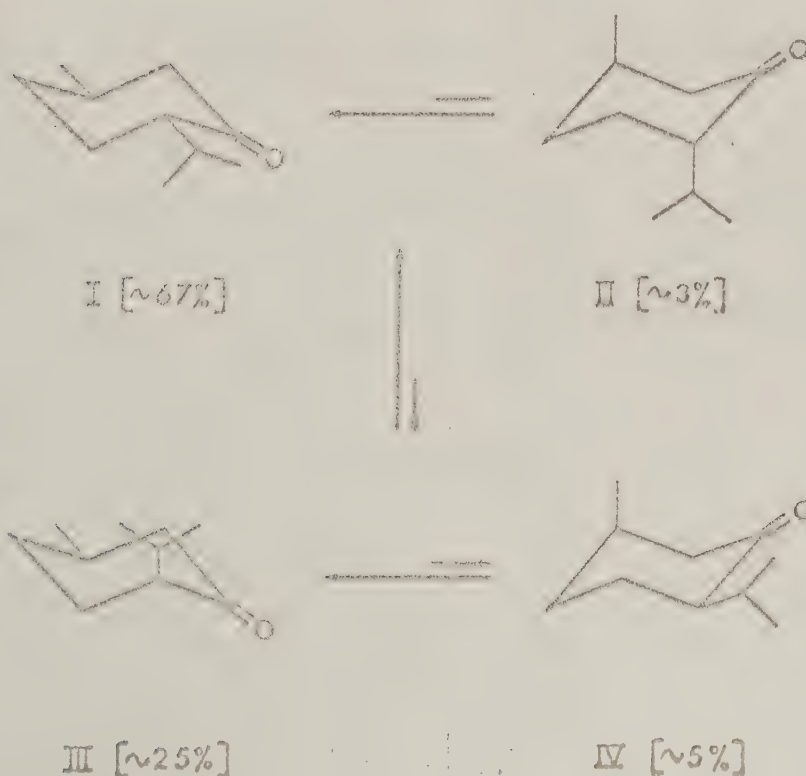
Dans cet immonium, les atomes C_1 et N constituent la fonction immonium, $(C=N)^{\oplus}$, et sont trigonaux. Les six atomes $C_1, C_2, C_6, N, C'_2, C'_5$ sont donc dans un même plan.

Il en résulte pour le substituant en 2 la nécessité d'adopter, si possible, la position quasi axiale. C'est en effet dans cette position que les interactions entre R et les atomes d'hydrogène portés par C'_5 sont minima (29) (74 à 76). (98).

Considérons d'autre part les quatre conformères relatifs à la (-) menthone et à la (+) isomenthone représentés dans le tableau 10.

t a b l e a u 10

Les équilibres entre conformères des menthones



Les calculs effectués par W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON (71) sur les effets alkyl-2 cétone et alkyl-3 cétone portent, entre autres, sur les mesures des différences d'énergie entre le conformère à substituant axial et celui à substituant équatorial pour les méthyl-3 cyclohexanone et isopropyl-2 cyclohexanone. Ces calculs confirment ceux de B. RICKBORN et donnent les résultats suivants (72) :



Il en résulte pour la (-) menthone où les substituants sont trans diaxiaux(II) ou trans diéquatoriaux (I) :

$$\Delta H_{I \rightarrow II} = 1,3 + 0,4 = 1,7 \text{ Kcal./mole}$$

Et pour la (+) isomenthone où les mêmes substituants sont cis axial-équatorial :

$$\Delta H_{III \rightarrow IV} = 1,3 - 0,4 = 0,9 \text{ Kcal./mole}$$

Les sels d'immonium auxquels conduisent les menthones et la pyrrolidine dérivent des seuls conformères II et III, où le substituant isopropyle est axial.

W.D. COTTERILL et M.J.T. ROBINSON considèrent comme négligeables les différences d'entropie entre les conformères des alkyl-2 cyclohexanones. Dans les limites de cette approximation, on peut calculer les ordres de grandeur représentés dans le tableau 10 pour les proportions des conformères considérés ici.

Ces valeurs approximatives sont en accord avec les études faites sur le dichroïsme circulaire des menthones par C. DJERASSI et ses collaborateurs (69) (70), qui concluent que la (-) menthone est présente essentiellement sous la forme I et que la (+) isomenthone est surtout sous la forme III.

Les sels d'immoniums dérivants de II, en raison de la position axiale du méthyl-5, sont moins stables que ceux auxquels conduit III.

Dans les conditions de l'équilibre thermodynamique, le mélange des menthones épimères forme presque quantitativement les sels d'immoniums correspondant au conformère III de la (+) isomenthone. Les 2% de forme menthyle seraient dus à la contribution des dérivés de II.

b) Formation d'énamines :

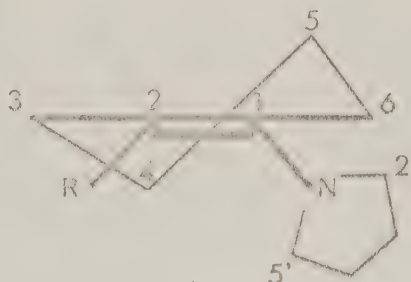
Nous avons vu que les implications stéréoélectroniques dues au groupement fonctionnel sont particulièrement importantes dans l'hydroxyde d'immonium intermédiaire dans la formation des énamines. Mais nous allons voir que la structure d'une énamine peut être très différente de celle d'un immonium.

Les propriétés des énamines formées entre la pyrrolidine et les alkyl-2 cyclohexanones s'expliquent bien par la conjugaison du doublet libre de l'atome d'azote avec la double liaison, la diminution d'énergie potentielle correspondante étant stabilisante pour la molécule. La très faible basicité des énamines peut s'expliquer ainsi.

Cette conjugaison implique que les atomes $C_1, C_2, C_6, N, C_2', C_5'$ sont dans un même plan. L'existence de l'énamine sous la forme tétrasubstituée VI, conduisant alors à des interactions stériques très fortes entre R et les atomes d'hydrogène portés par C_5' , se trouve exclue. L'énamine adopte de préférence la structure V où le substituant R prend la position quasi axiale comme dans un sel d'immonium :



V énamine trisubstituée



VI énamine tétrasubstituée

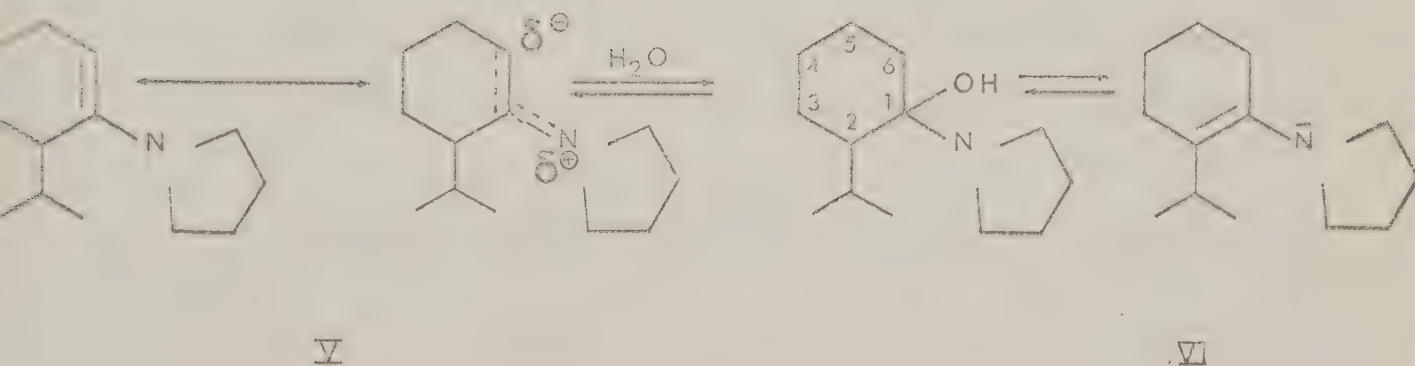
Ces résultats ont été établis lors des premières études sur la structure des énamines (29) (74 à 76). Ils ne permettent pas d'expliquer la différence de pureté entre l'isomenthone préparée par l'intermédiaire des énamines de la pyrrolidine et du mélange des menthones épimères et celle obtenue à la suite de la préparation directe des perchlorates d'immoniums correspondants.

En fait, les contraintes stériques dues à la position quasi-axiale de R dans la structure V font perdre à l'énamine une grande partie du gain d'énergie fourni par la conjugaison entre la double liaison et le doublet libre de l'azote.

A condition que cette conjugaison disparaisse, l'existence de l'énamine dans la structure tétrasubstituée VI permet l'élimination de ces interactions stériques. La perte de l'énergie de résonnance est alors partiellement compensée par la diminution des contraintes stériques et par la position tétrasubstituée de la double liaison.

Il y a alors libre rotation autour de la liaison C-N et l'atome d'azote, en retrouvant son doublet électronique, rend à la pyrrolidine toute sa basicité.

Il existe un équilibre entre les formes V et VI, plus ou moins déplacé suivant la nature des énamines :



W.D.^{*} GUROWITZ et M.A.^{*} JOSEPH (87) ont mis en évidence par RMN que 10% environ de l'énamine de la méthyl-2 cyclohexanone et de la pyrrolidine existent sous la forme tétrasubstituée VI.^{*} Ces auteurs ont remarqué que ce sont les énamines de la pyrrolidine qui montrent la tendance la moins marquée à exister sous cette forme VI.^{*}

Il semble donc que les énamines formées par le mélange naturel des menthones avec la pyrrolidine existent en partie dans la structure VI, où la chiralité de l'atome C₂ disparaît comme dans une forme énolique.^{*}

L'action du gaz chlorhydrique conduit à des résultats différents suivant la structure de l'énamine. La forme trisubstituée V donne un sel d'immonium, avec les effets stériques que nous avons déjà examinés. Mais l'isomère tétrasubstitué VI se protone sur l'azote en donnant un sel d'amine tertiaire. Le réarrangement ultérieur de ce sel lors de l'hydrolyse n'a aucune raison particulière de former la (+) isomenthone, en raison de l'absence de chiralité de l'atome C₂ dans l'isomère VI.

Il suffit d'admettre l'existence de 10% environ de forme tétrasubstituée VI dans le mélange des énamines pour retrouver la différence de stéréospécificité observée dans la préparation de la (+) isomenthone, selon qu'elle est obtenue par l'intermédiaire de l'énamine ou par formation directe du perchlorate d'immonium.

La diméthylamine présente un encombrement comparable à celui de la pyrrolidine. Cependant, dans les énamines de la diméthylamine, la tendance du doublet libre de l'azote à la conjugaison est moindre que dans le cas de la pyrrolidine (87). La moins grande sélectivité obtenue avec les dérivés de cette amine s'explique par une plus forte proportion d'isomère correspondant à VI dans les énamines préparées avec le mélange des menthones épimères.

Les spectres de RMN de ces énamines ne nous ont pas permis de vérifier ces hypothèses par les méthodes décrites par H. MAZARGUIL et A. LATTES (99). Les protons méthylènes sortent dans le même massif que les protons allyliques, et les mesures faites par intégration du signal dû aux protons vinyliques manquent de précision.

Les hypothèses faites supposent que les énamines sont obtenues dans les conditions de l'équilibre thermodynamique. Ceci est vraisemblable pour les énamines préparées par la méthode de STORK, en présence d'une trace d'acide, au reflux d'un solvant peu volatil. Il peut en être autrement pour les produits dérivés d'amines volatiles, qui sont préparés à froid.

2) Cas des énamines de la diméthyl-2,5 pyrrolidine et du
décahydrocarbazole :

L'absence de réaction entre les diméthyl-2,5 pyrrolidines cis et trans et les menthones montre que l'encombrement stérique crée, dans ce cas, une barrière énergétique que les méthodes de formation d'énamines et d'immoniums que nous avons employées ne permettent pas de franchir.

W.D. GUROWITZ et M.A. JOSEPH ont eu de grandes difficultés pour préparer l'énamine de la diméthyl-2,5 pyrrolidine avec la méthyl-2 cyclohexanone (§) (87). Ils ont remarqué dans ce cas que l'encombrement stérique excluait presque totalement l'isomère V de l'énamine au profit de l'isomère VI tétrasubstitué, dont l'hydrolyse ne peut pas présenter une grande sélectivité.

Il faut donc admettre que même si nous avons pu former l'énamine des menthones avec la diméthyl-2,5 pyrrolidine ou le décahydrocarbazole, l'hydrolyse ultérieure de ce produit n'aurait pas conduit à la menthone, ou à l'isomenthone, très pures.

(§) Ces auteurs ont vraisemblablement utilisé un mélange de diméthyl-2,5 pyrrolidines cis et trans avec une majorité de produit trans.

3) Structure des imines :

L'idée d'utiliser l'isobornylamine nous a été suggérée par l'usage qu'en ont fait A. HOREAU et D. MEA-JACHET dans la synthèse asymétrique d'alkyl-2 cyclohexanones (88).

L'examen des modèles moléculaires ne permet pas de prévoir les raisons pour lesquelles l'isobornylamine réagit aussi sélectivement avec la (-) menthone. On peut tout au plus remarquer que l'ammoniac et la méthylamine qui sont peu sensibles aux effets stériques, n'ont pas de raison particulière de singulariser la (+) isomenthone.

Les résultats observés avec la ter-butylamine ne peuvent que nous amener à conclure, comme F. JOHNSON dans sa revue sur cette question (75), que les effets stériques auxquels conduisent les imines des cétones cycliques sont parfois contradictoires.

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

La tentative de I.C. NIGAM et L. LEVI pour séparer les menthones épimères par le réactif T de Girard n'a conduit qu'à des enrichissements très partiels (64), et, jusqu'à présent, la (+) isomenthone n'est obtenue que par des moyens détournés et souvent laborieux (78). De même, pour atteindre la (-) menthone, la voie d'accès la plus courte demeure, au laboratoire, l'oxydation du (-) menthol.

Devant les difficultés tant pratiques que théoriques que nous avons rencontrées dans la réalisation du projet initialement formé, nous avons dû nous tourner vers d'autres solutions pour séparer les menthones épimères.

Au moyen d'amines convenablement choisies, nous avons pu, d'une part, séparer la (+) isomenthone à 98% de pureté, et d'autre part, isoler la (-) menthone à 94% de pureté à partir de leur mélange naturel.

C'est la première fois à notre connaissance que ces cétones ont pu être isolées à partir de leur mélange dans une essence naturelle.

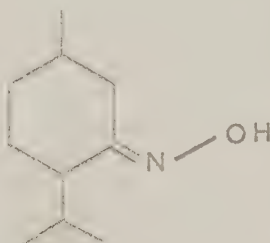
PREMIERE PARTIE - PARTIE EXPERIMENTALE

Les mesures physiques ont été réalisées avec les appareils suivants :

- Spectres Infra Rouge : Perkin Elmer 237.
- Chromatographie analytique en phase vapeur : Perkin Elmer F 11.
L'azote est le gaz vecteur, avec 2kg/cm^2 de pression d'entrée.
- Chromatographie préparative en phase vapeur : Aerograph 1520.
- Résonance magnétique nucléaire : Jéol 60 Mc. Le solvant est CDCl_3 , sauf indications contraires.

I - OXIMATION DES MENTHONES :

La méthode décrite par N.D. CHERONIS (61) a été utilisée. L'oximation est effectuée à pH 6 ; dans ces conditions, la vitesse d'épimérisation des menthones est très faible.



1) (-) Menthone :

La (-) menthone a été préparée par oxydation chromique du (-) menthol (38). Elle ne contient pas de menthol. La CPV analytique sur colonne de Carbowax 1540, 15%, 2m, à 130°C indique une proportion d'isomenthone inférieure à 1%, qui a été tenue pour négligeable.

Des échantillons de 120mg (0,780mMole) sont pesés avec précision dans des fioles. A l'instant zéro, la même quantité du réactif d'oximation est ajoutée dans chaque fiole. A l'instant t, le dosage par l'acide chlorhydrique permet de déterminer la quantité d'oxime formée.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 11, avec ceux relatifs à l'oximation de la (+) isomenthone.

On observe graphiquement pour la (-) menthone une constante de vitesse $k(\text{menth}) = 4,45 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Tableau 11

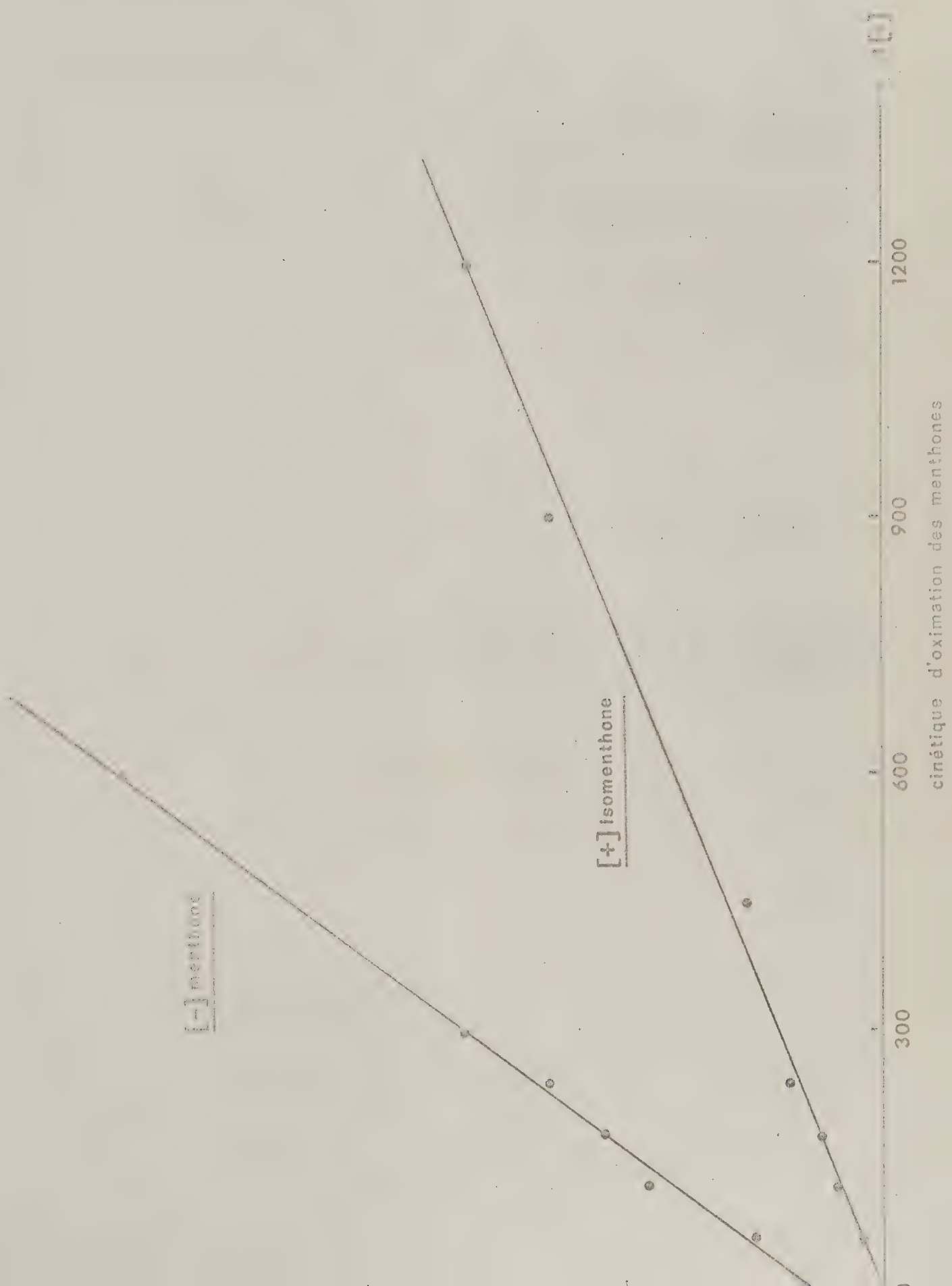
Cinétique d'oximation des menthones

menthone :

Instant t s	Oxime formée mM	Menthone Résiduelle mM	C ramené à 1 mole initiale	log c	-2,3 log c
60	0,310	0,470	0,600	-0,221849	0,53
120	0,470	0,310	0,397	-0,401209	0,92
180	0,520	0,260	0,332	-0,478862	1,10
240	0,570	0,210	0,270	-0,568636	1,30
300	0,680	0,100	0,193	-0,71444	1,64
600	0,740	0,040	0,051	-1,2924	2,96

(+) isomenthone :

Instant t s	Oxime formée mM	Isomenthone résiduelle mM	C ramené à 1 mole initiale	+ log C	- 2,3 log c
60	0,020	0,240	0,925	-0,033859	0,077
120	0,043	0,217	0,835	-0,078314	0,18
180	0,058	0,202	0,775	-0,110699	0,25
240	0,081	0,179	0,690	-0,161151	0,37
300	0,107	0,153	0,590	-0,229108	0,53
600	0,190	0,070	0,272	-0,565431	1,30
1000	0,210	0,050	0,194	-0,71220	1,61



2) (+) Isomenthone :

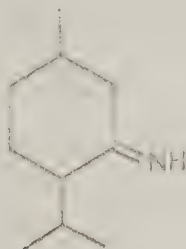
La chromatographie analytique en phase vapeur indique, dans les mêmes conditions que celles décrites pour la menthone, que l'isomenthone utilisée est pure à 98%. Les 2% de menthone résiduels sont considérés comme négligeables. (Cette cétone est préparée par hydrolyse alcaline de l'immonium formé à partir du perchlorate de pyrrolidinium et du mélange des menthones épimères, selon le processus décrit plus loin (p 78)).

Des échantillons de 400mg (260mM) d'isomenthone sont pesés avec précision. Les résultats observés sont rassemblés dans le tableau 11.

On obtient, graphiquement, une constante de vitesse d'oximation :
 $k(\text{iso}) = 1,4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

Le rapport $\frac{k_{\text{menth}}}{k_{\text{iso}}} = \frac{4,45}{1,4} \approx 3$ indique que la (-) menthone s'oxime environ trois fois plus vite que la (+) isomenthone.

II - MENTHYLIDENES IMINES :



1) Application de la méthode de W.A. WHITE et H. WEINGARTEN (33)

15,4g du mélange naturel des menthones sont introduits dans un tricol de 500ml muni d'une garde à NaOH, d'une agitation mécanique et d'un barbotage lent de NH_3 sec. On condense à -40°C environ 200ml de NH_3 liquide. La solution prend une teinte jaune paille.

19,0g de TiCl_4 sont mis en solution dans 125ml de pentane et introduits très lentement, avec une vigoureuse agitation; dans le tricol maintenu entre -50°C et -40°C .

Après addition, le tricol est laissé à température ambiante. Les solides sont filtrés et lavés soigneusement à l'éther anhydre. Les phases éthérées sont rassemblées, concentrées finalement sous vide et maintenues pendant 30 minutes à 30°C sous 20mm pour chasser les traces de solvant.

On recueille 11,6g d'une huile incolore. Cette huile est dosée par titrage de l'ammoniac libéré après hydrolyse d'une quantité déterminée de l'huile. Elle contient 43% d'imines des menthones, soit un rendement de 32%.

Par distillation sous 5mm de mercure, il distille, entre 55°C et 60°C , des fractions de richesse croissante en imines. Il n'y a pratiquement pas de résidu. Les produits se conservent plusieurs semaines au réfrigérateur et à l'abri de l'humidité.

I.R. : Le produit contient encore des cétones (1715cm^{-1}) mais il y a apparition d'une bande $\text{C} = \text{N}$ à 1645 cm^{-1} .

CPV : Les imines sont trop instables pour être analysées par CPV.

2) Modifications de la méthode de W.A. WHITE et H. WEINGARTEN

La violence des réactions entre l'ammoniac et le tétrachlorure de titane, même à -40°C , nous a conduit à modifier la méthode décrite ci-dessus. Les conditions de l'introduction de TiCl_4 sont beaucoup plus douces quand on ajoute aux menthones dans l'ammoniac liquide une solution saturée de l'éthérate de TiCl_4 .

Cependant les meilleurs résultats sont obtenus en remplaçant l'éthérate de TiCl_4 par celui du chlorure d'aluminium, et en prolongeant le temps de contact à température ambiante (jusqu'à plusieurs jours) ou en chauffant quelques heures au reflux de l'éther.

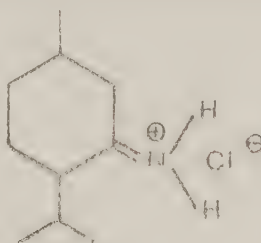
Dans un tricol équipé comme en 1) sont introduits 15,4g du mélange naturel des menthones et 200ml d'ammoniac liquide. Il en résulte une solution jaune à -40°C .

13,3g de AlCl_3 sont dissous, en refroidissant par un bain d'eau glacée, dans 100ml d'éther anhydre. Puis cette solution est

introduite lentement dans la solution ammoniacale des menthones à -40°C . On laisse revenir à la température ambiante, puis on chauffe 5h à reflux.

Les solides sont repris comme en 1) et finalement 12,94g d'huile incolore sont recueillis, qui contiennent 50% d'imine. Le rendement est de 42%.

III - CHLORHYDRATES DES IMINES



1g. du mélange des imines des menthones à 40% d'imine, est mis en solution dans 20ml d'éther anhydre et refroidi par un bain glacé. Un courant très lent de gaz chlorhydrique est envoyé dans cette solution jusqu'à saturation.

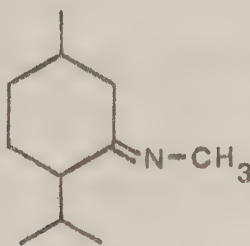
Les cristaux blancs obtenus sont filtrés et lavés aussitôt, et pendant plusieurs minutes, par un courant d'éther anhydre, avec le plus grand soin. Abandonnés à l'air libre, ces cristaux deviennent

déliquescents en quelques secondes, ce qui a rendu leur analyse impossible.

Les chlorhydrates des imines sont ensuite introduits rapidement dans un excès d'une solution saturée de bicarbonate de sodium en présence d'éther. La solution est extraite à l'éther. Les phases éthérées sont rassemblées sur sulfate de magnésium anhydre et analysées en CPV. Le mélange s'avère être composé de 75% de (-) menthone et de 25% de (+) isomenthone.

IV - IMINES DES MENTHONES ET DE LA MONOMETHYLAMINE

1) Imines



Le même processus, décrit ci-dessus, a été appliqué aux réactions entre les menthones et la méthylamine et aux réactions entre les menthones et l'ammoniac. La variante utilisée est celle qui fait appel à l'éthérate de AlCl_3 . L'opération se termine par une distillation à $50-53^\circ$ sous 2mm.

Les mélanges obtenus, titrés par HCl, contiennent 86% d'amine.

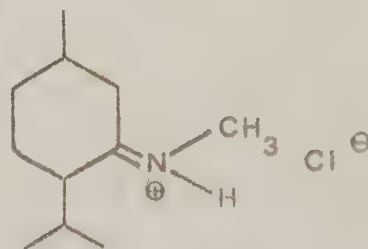
Le rendement est de 73%.

IR : C = N à 1661cm^{-1}

RMN : Les protons du CH_3 porté par l'azote : un singulet à 3,10 ppm

CPV : Décomposition.

2) Chlorhydrates de
ces imines :



Les méthodes utilisées pour les imines des menthones et de l'ammoniac conduisent ici aux résultats suivants :

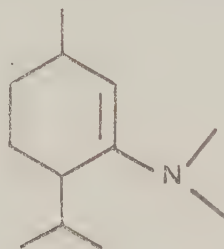
(-) menthone 69%

(+) isomenthone 31%

Ces pourcentages correspondent aux proportions des deux cétones 5 et 6 dans le mélange naturel.

V - ENAMINES DES MENTHONES ET DE LA DIMETHYLAMINE :

1) Enamines :



Elles sont préparées par la méthode originale de W.A. WHITE et H. WEINGARTEN (33).

15,4g du mélange naturel des menthones sont dissous dans 500ml de benzène anhydre. On ajoute 20ml de diméthylamine en solution dans 100ml de benzène. L'ensemble est agité sous atmosphère d'azote en refroidissant au moyen d'un bain de glace.

Une solution de 10,45g de TiCl_4 dans 100ml de benzène est introduite très lentement, de façon à ce que la température ne dépasse pas 5 ou 7°C.

Après l'addition, l'ensemble est abandonné une nuit à température ambiante. Les solides sont filtrés, lavés avec du benzène sec. Les solutions benzéniques sont rassemblées et concentrées. Le résidu est distillé sous 2mm.

Fraction	°C	Masse distillat g	Enamine %	Masse Enamine g
I	49 - 54	2,00	80,6	1,61
II	54 - 60	5,50	84,0	4,62
III	60 - 69	7,28	88,0	6,40
Résidu		0,62		

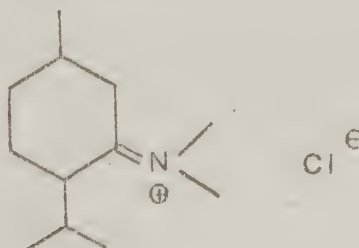
On recueille donc au total 14,78g de produits distillés
contenant 12,63g d'énamine ce qui donne un rendement de $\frac{12,63}{18,1} = 70\%$,
la masse molaire de l'énamine étant de 181g/mole.

IR : $\text{C}=\text{C}$ 1632cm^{-1}

RMN : protons du CH_3 porté par l'azote à 2,41 ppm, singulet
proton vinylique de l'énamine à 4,56 ppm, singulet.

CPV : Décomposition.

2) Chlorhydrates d'immoniums correspondants aux énamines :

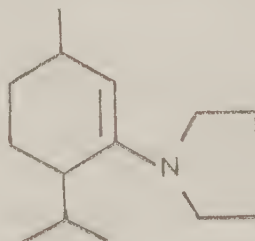


Le passage du gaz chlorhydrique dans la solution étherée des énamines conduit à des cristaux dont l'hydrolyse ultérieure donne un mélange de menthones qui a la composition suivante :

- (-) menthone	16,5%
- (+) isomenthone	83,5%.

VI - ENAMINES DES MENTHONES ET DE LA PYRROLIDINE :

1) Enamines :



Elles ont été préparées de deux manières :

a) Par la méthode de W.A. WHITE et H. WEINGARTEN, décrite en détail pour la préparation des énamines des Menthones avec la diméthylamine.

Les résultats sont les suivants :

Rendement : 62%

I.R. : $C = C$ 1635cm^{-1}

CPV : sur SE 30 ou CW 1540, un seul pic à 140°

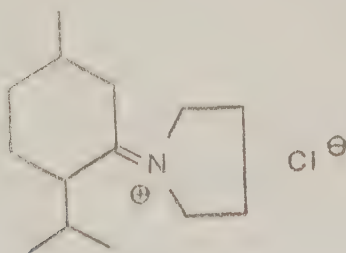
RMN : doublet du proton vinylique à 4,39 ppm

b) Par la méthode de STORK : (30)

15,4g du mélange naturel des menthones et 14,2g de pyrrolidine sont mis en solution dans 50ml de benzène, avec 50mg d'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur. Un appareil de Dean Stark est utilisé pour séparer l'eau formée dans la réaction et entraînée par son azéotrope avec le benzène. Après 24h de reflux, le benzène est distillé à pression atmosphérique, puis l'énamine formée est distillée à son tour, sous 20mm vers 80°C.

On recueille finalement 12,4g d'énamine dont le dosage par CPV indique une pureté de 68%. Soit un rendement de 41%. Ce sont les menthones qui constituent les principales impuretés de l'énamine. (cf. p 25).

2) Chlorhydrates d'immonium correspondants :

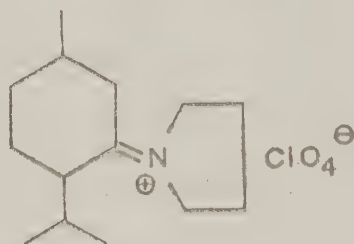


La solution étherée anhydre de ces énamines est traitée par HCl gazeux, selon la méthode précédemment décrite. L'hydrolyse des sels obtenus conduit aux résultats suivants :

- (-) menthone	7,7%
- (+) isomenthone	92,3%

VII - IMMONIUMS DES MENTHONES ET DE LA PYRROLIDINE :

1) Préparation :



La préparation du perchlorate de pyrrolidine est décrite en détail par N.J. LEONARD et J.V. PAUKSTELIS (27), avec celle des immoniums correspondants.

17,1g (0,1 mole) de perchlorate de pyrrolidine sont chauffés, en présence de 30,8g (0,2 mole) du mélange des menthones épimères, au reflux de 75ml de benzène. Un séparateur de Dean Stark est utilisé pour séparer l'eau et le benzène des vapeurs condensées.

3 à 5 gouttes de pyrrolidine sont indispensables pour que la réaction ait lieu. Avec ce catalyseur, la quantité théorique d'eau se condense dans le séparateur en 15 heures environ.

Au début de la réaction il y a dissolution partielle du perchlorate de pyrrolidine, qui forme avec le benzène une couche huileuse au fond du réacteur. Après réaction, cette couche huileuse de perchlorate d'immonium cristallise par refroidissement.

Les cristaux recueillis sont filtrés, lavés à l'éther et recristallisés dans l'acétonitrile à 15% d'éther. Ils se conservent plusieurs mois au dessiccateur sur CaCl_2 . On recueille ainsi 25,1g d'immonium de masse molaire 307g/mole, soit un rendement de 82% (rendement brut : 93%) $F = 165^\circ\text{C}$.

IR : $\text{C} = \text{N}$ à 1660cm^{-1} , bande ClO_4 à 1070cm^{-1}

<u>Analyse</u> : $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NCl}$	C	H	O	N	Cl
Calc. %	54,7	8,5	20,8	4,5	11,5
Tr.	54,6	8,4	20,7	4,7	11,4

L'usage d'un équivalent de perchlorate de pyrrolidine et d'un équivalent du mélange des menthones ne conduit qu'à un rendement en produit brut, nonrecristallisé, de 67% ($F : 160^\circ\text{C}$).

Le fluoborate de pyrrolidine conduit, dans les mêmes conditions au fluoborate d'immonium, avec des rendements voisins de ceux obtenus avec le perchlorate. Cependant la cristallisation des produits peut prendre alors plusieurs jours et la recristallisation est très délicate ; on aboutit ainsi à un sel d'immonium souvent moins pur, avec des rendements un peu plus faibles, qu'avec le perchlorate.

2) Hydrolyse :

La méthode utilisée s'inspire de celle décrite par W.R. ADAMS et ses collaborateurs (26) pour l'hydrolyse de sels d'immonium.

15,3g (1/20 mole) de perchlorate de pyrrolidinium d'isomenthylidène sont mis en suspension dans 40ml d'éther. On ajoute alors 250ml de soude 0,1 N et l'agitation est maintenue 15 minutes. Le sel d'immonium se dissout en 5 minutes. La phase éthérée est décantée, la phase aqueuse extraite 3 fois à l'éther et les phases éthérées lavées à l'eau avant d'être rassemblées sur sulfate de magnésium. Par évaporation du solvant on obtient 7,1g de cétone incolore, sans odeur de menthe, (92% de rendement brut), que l'analyse par CPV montre constituée de (+) isomenthone à 98% de pureté (sur colonne GW 1540 15% 2m à 140°C), soit un rendement en isomenthone de 88%.

$$Eb/760mm = 207^{\circ}C$$

$$[\alpha]_D^{24} = + 95^{\circ} \text{ (EtoH absolu)}$$

IR : $1715cm^{-1}$. Identique à celui du mélange de cétones du départ

RMN : même spectre dans $CDCl_3$ que celui des cétones de départ.

3) Epimérisation

- Enamines :

Il est facile de suivre par CPV l'évolution du milieu réactionnel lors de la préparation de l'énamine des menthones par la méthode de STORK décrite p.75 . Nous avons constaté ainsi que la proportion des menthones résiduelles correspondait toujours à celle attribuée à l'équilibre d'épimérisation (70% (-) menthone, 30% (+) isomenthone).

La même observation a été faite pour la préparation à froid de l'énamine par $TiCl_4$.

- Immoniums :

Lors de la préparation de l'immonium décrite p 76, la composition du mélange de cétones résiduel correspond à celle de l'équilibre d'épimérisation.

Cependant, au cours d'une expérience réalisée dans les conditions décrites p 76, mais avec un excès de perchlorate de pyrrolidine par rapport aux cétones (10 à 1), les traces du mélange de cétones résiduel ont varié dans leur composition :

temps t	0	5h	24h	48h
(-) Menthone %	70	81	87	90

Dans les conditions de formation des immoniums, la vitesse d'épimérisation est donc légèrement inférieure à la vitesse de réaction de l'isomenthone.

- Epimérisation des menthones dans diverses conditions :

a) Milieu acide

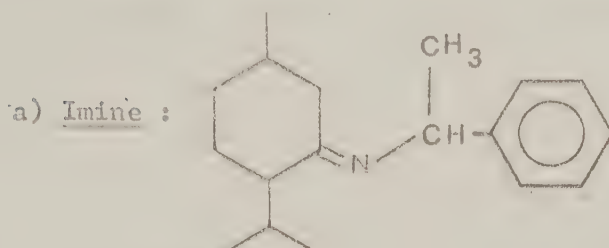
La composition d'un échantillon de (-) menthone en solution dans le pentane, agité en présence d'acide chlorhydrique 0,1N pendant 24h., ne montre pas d'évolution en CPV. La vitesse d'épimérisation est dans ce cas extrêmement lente.

b) Milieu alcalin

Nous avons vérifié que dans les conditions d'hydrolyse décrites p78, par la soude 0,1N, la vitesse d'épimérisation n'est pas négligeable. Ainsi, l'extraction des produits d'hydrolyse effectuée entre 0 et 15 minutes, conduit à une isomenthone à 98% de pureté, en revanche un temps de contact de 3 à 5 heures conduit à des produits ne contenant plus que 90% d'isomenthone.

VIII - REACTION DES MENTHONES AVEC DES AMINES PRIMAIRES ENCOMBREES

1) (Phényl-1) éthylamine :



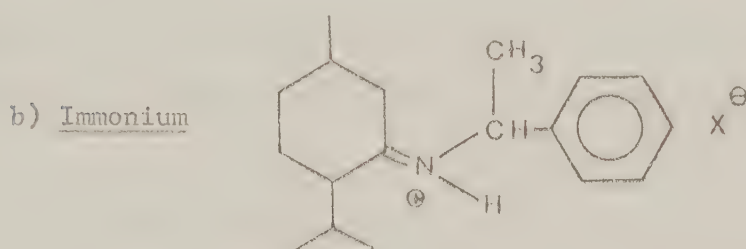
La méthode de STORK a été utilisée (cf p 75) (30) : 0,1M, soit 15,4g du mélange des menthones épimères, et 12,1g (0,1M) de (phényl-1) éthylamine sont chauffés au reflux de 50ml de xylène en présence de 50mg environ d'acide paratoluène sulfonique. L'absence d'acide paratoluène sulfonique ne modifie pas le terme de la réaction, mais il faut prolonger d'une dizaine d'heures le temps de réaction.

Un séparateur de Dean Stark permet de séparer l'eau formée. L'avancement de la réaction est suivi par infra rouge, la disparition de la bande à 1715cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) étant accompagnée de l'apparition de la bande à 1660cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

Il n'y a plus d'évolution après 40h. de reflux, et la plus grande partie du xylène est distillée. Les impuretés présentes sont constituées essentiellement par un reste de xylène, un peu d'amine et un peu de cétone résiduelle.

Le dosage par GPV sur c.w.1540 à 140°C ou sur SE 30 15% à 200° n'a pas été possible.

La même technique opératoire, réalisée sur 1/10 des quantités précédentes a permis de préparer l'imine correspondant à la (+) (phényl-1) éthylamine. Cette imine présente les même caractéristiques, spectrales notamment, que celle formée à partir de l'amine racémique.



- A partir de l'imine : le gaz chlorhydrique anhydre est envoyé lentement jusqu'à saturation dans une solution éthérée de l'imine. Le chlorhydrate de l'imine précipite sous la forme d'une gomme très visqueuse, qui est lavée le mieux possible par de petites quantités d'éther anhydre, avant d'être soumise à l'hydrolyse.

- Préparation directe : nous inspirant des techniques décrites par N.J. LEONARD (27) nous avons préparé le perchlorate de la (phényl-1) éthylamine et avons chauffé ensuite ce sel dans le xylène en utilisant un appareil de Dean Stark pour séparer l'eau formée, en présence d'un peu d'amine libre.

Dans ces conditions, il y a réaction, mais les produits obtenus, très colorés, ne sont pas cristallisés et ne peuvent être caractérisés que par leur spectre infra rouge ($C = N$ à 1670cm^{-1}).

c) Hydrolyse des immoniums :

2

Les sels d'immoniums préparés comme ci-dessus et lavés avec le plus grand soin pour éliminer les traces de solvants et de produits de départ, sont repris par l'éther et l'acide chlorhydrique dilué (0,1N).

La dissolution des solides, malgré une agitation vigoureuse dure environ 3H et l'hydrolyse complète dans ces conditions prend une dizaine d'heures.

L'analyse par CPV de la menthone ainsi obtenue montre la composition suivante :

- (-) Menthone	90%
- (+) Isomenthone	10%

2) (Naphthyl-1) éthylamine et cyclohexylamine

Les expériences décrites ci-dessus dans le détail ont été reproduites exactement, à l'échelle de 1/10 de mole pour la cyclohexylamine et de 1/100 mole avec la (+) (naphthyl-1) éthylamine. Pour la cyclohexylamine, c'est le toluène qui a été utilisé comme solvant pour la distillation azéotropique.

Les sels d'immonium de la cyclohexylamine sont un peu mieux cristallisés que ceux que la (phényl-1) éthylamine donne avec les menthones. Ceux de la (naphtyl-1) éthylamine constituent au contraire des gommes plus visqueuses que celles auxquelles conduit la (phényl-1) éthylamine.

Parallèlement, les sels de la cyclohexylamine sont plus solubles dans l'eau et plus vite hydrolysés que ceux de la (phényl-1) éthylamine, c'est le contraire pour les sels de la (naphtyl-1) éthylamine.

En définitive les produits d'hydrolyse conduisent à des mélanges de menthones qui ont les compositions suivantes :

Amine utilisée	Menthone %	Isomenthone %
Cyclohexylamine	80	20
(+)(Naphtyl-1) éthylamine	90	10

3) Isobornylamine :

a) Préparation :

- oximation du camphre naturel :

Nous avons repris la méthode décrite par J.C. PARIAUD et G. CHAPAS, qui est très proche de celles décrites par K. AUWERS et W. LENZ (89) :

77,5g (0,5 mole) de camphre naturel sont dissous dans 800ml d'éthanol à 95°. On y ajoute 70g (1 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine puis 120g de soude à 35%. Il faut rajouter alors environ 350ml d'éthanol pour homogénéiser la solution.

Après 3h de chauffage à reflux, on laisse reposer le milieu réactionnel. L'oxime commence à se déposer après 48h et est récupérée par filtration. La cristallisation de l'oxime est lente, cependant, après une semaine, 64g d'oxime sont recueillis (F 118°C) soit un rendement de 75%.

- Réduction de l'oxime du camphre :

Nous avons utilisé le processus décrit par A. HOREAU et D. MEA-JACHET (88), qui rejoint un procédé plus ancien (90) :

17g (0,1 mole) d'oxime du camphre sont mis en solution dans 60ml d'acide acétique, avec 0,5g de platine Adams. A 40°C sous la pression atmosphérique la quantité d'hydrogène théorique est absorbée en 48h.

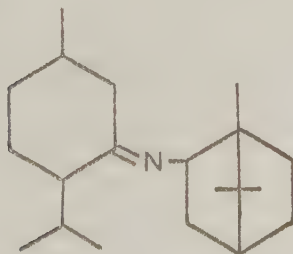
Après avoir filtré le catalyseur, la solution acétique est additionnée de 0,1mole d'acide chlorhydrique concentré puis l'acide acétique est chassé par distillation sous vide. A partir d'une certaine concentration le chlorhydrate de l'isobornylamine, très pur, précipite dans la solution acétique (6,5g, soit une quantité correspondant à 5,25g d'amine). Le reste de l'acide acétique est chassé complètement et les cristaux restant sont repris par un excès de solution concentrée de NaOH et extraits trois fois à l'éther. Les phases étherées sont rassemblées sur Na_2SO_4 . Après avoir chassé l'éther on recueille 9,20g d'isobornylamine (F = sublimation).

Rendement : $5,25 + 9,20 = 14,45\text{g}$ soit un rendement de 94%.

L'examen par CPV et le spectre IR confirment la présence de 5% de camphre environ dans l'amine obtenue.

b) Réactions avec les menthones :

α) Préparation d'imines :

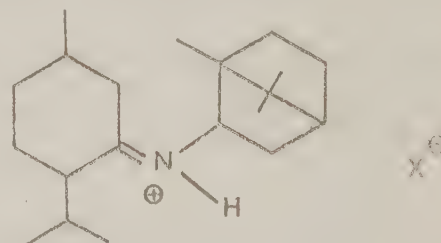


La méthode utilisée est celle qui a été décrite pour la (phényl-1) éthylamine.

Le mélange d'imines des menthones avec l'isobornylamine est donc obtenue par chauffage au reflux avec un séparateur de DEAN STARK de la solution dans le xylène de quantités équivalentes du mélange des menthones épimères et d'isobornylamine.

La réaction est suivie par infra rouge et le mélange réactionnel n'évolue plus après 20h environ de chauffage ($C = N$ à 1655cm^{-1}).

β) préparation d'immoniums :



- Depuis l'imine : L'imine brute est dissoute dans l'éther anhydre et cette solution est lentement saturée par le gaz chlorhydrique. Le sel produit est bien cristallisé et les cristaux recueillis après des lavages répétés par de petites quantités d'éther, pour chasser les traces de solvants et de cétone de départ, sont conservés au dessiccateur sous vide.

Les traitements précédents sont appliqués à 1,53g (10^{-2} mole) d'isobornylamine et 1,54g (10^{-2} mole) du mélange des menthones épimères à 70% de (-) menthone qui sont chauffés avec 5ml de xylène. L'imine brute produite est traitée par Hcl, en solution étherée, et conduit

à 2,42g de cristaux ($F = 140^{\circ}\text{C}$), mélange du sel d'immonium formé et du chlorhydrate de l'amine en excès.

L'hydrolyse de ces cristaux par la soude 0,1N, dans les conditions décrites pour le perchlorate de pyrrolidinium d'isomenthylidène conduit à 2,04g d'un mélange de cétones et d'amine. Ce mélange est dissous dans 10ml de pentane et agité en présence de 20ml d'acide chlorhydrique 0,1N. Après extraction du pentane, séchage et concentration des phases organiques, on recueille enfin 0,69g (Rdt 45%) de (-) menthone dont le titre, évalué par CPV, est de 94%, les spectres RMN et IR étant identiques à ceux du mélange des épimères et le pouvoir rotatoire spécifique, dans l'éthanol absolu, étant $[\alpha]_D^{24} = -29^{\circ}$ Eb : 204°C sous 760mm.

- La préparation directe de l'immonium correspondant à la réaction du perchlorate d'isobornylaminium avec le mélange des menthones épimères a conduit à des produits très colorés et non cristallisés, dont l'hydrolyse alcaline, après un lavage laborieux a confirmé les proportions de menthone et d'isomenthone déjà observés par hydrolyse de l'immonium formé depuis l'imine.

4) Epimérisation :

Nous avons vérifié que la formation de l'imine se faisait dans des conditions épimérisantes. Pour cela, la solution étherée de l'imine étant saturée par HCl, les cristaux produits sont filtrés et lavés.

Après évaporation des solvants de lavage de ces cristaux, on recueille des traces de menthones correspondant à 78% de (-) menthone pour 22% d'isomenthone.

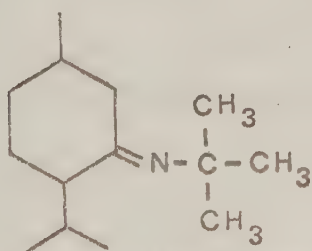
Au cours de la réaction, l'équilibre d'épimérisation est donc établi et on peut espérer par ce procédé convertir le mélange des menthones épimères en imine de l'isobornylamine et de la (-) menthone (à 94%).

Les 78% de (-) menthone observés dans le mélange résiduel montrent :

- d'une part, que les cristaux isolés, qui sont très hygroscopiques, subissent un début d'hydrolyse en (-) menthone presque pure.

- d'autre part, que les conditions de saturation par HCl et les traitements ultérieurs de filtration et de lavage ne sont pas épimérisants.

4) Ter - butylamine :



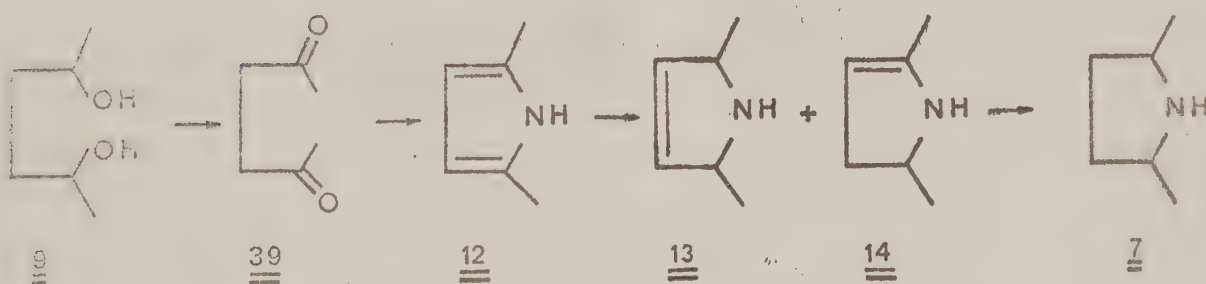
Les imines de la ter-butylamine avec le mélange des menthones épimères ont été préparées dans les conditions décrites p. 68, à cause de la volatilité de l'amine (Eb 44°C).

Le gaz chlorhydrique permet d'isoler les chlorhydrates correspondants, dont l'hydrolyse donne un mélange de menthones épimères de composition :

- (-) Menthone	60%
- (+) Isomenthone	40%

XI - PREPARATION DES DIMETHYL-2.5 PYRROLIDINES

La voie de synthèse que nous avons le plus utilisée est la suivante :



1) Oxydation chromique de 1'hexanediol-2,5, 9 :

La technique utilisée dérive de celle décrite dans Organic Synthèses (38).

A une solution de 100g (54,3ml) d'acide sulfurique dans 600ml d'eau on ajoute 120g (0,4 mole) de bichromate de sodium.

33,9g (0,29 mole) d'hexanediol-2,5 sont introduits ensuite lentement, avec une vigoureuse agitation mécanique. La vitesse d'addition

est réglée pour maintenir la température du milieu réactionnel vers 50 - 55°C. L'agitation est maintenue environ 2h après la fin de l'addition. On laisse le système revenir à température ambiante.

Le milieu réactionnel est épuisé par une extraction continue à l'éther pendant 72h. 28,8g de cétone brute sont ainsi recueillis (88% de la quantité théorique). 28,0g (Rendement 84%) d'hexanedione-2,5 (acétonylacétone) sont recueillis finalement par distillation à 65 - 66° sous 20mm de mercure.

La pureté du produit obtenu est contrôlée par CPV sur colonnes CW 1540 et SE 30. Elle est supérieure à 99%.

IR : 1710 cm^{-1} (C = O)

2) Cyclisation de l'acétonylacétone 39

Cette préparation du diméthyl-2,5 pyrrole, 12, est décrite en détail dans Organic Synthèses (39).

20g d'hexanedione-2,5 et 40g de carbonate d'ammonium en morceaux sont chauffés au bain d'huile à 120°, sous atmosphère d'azote, avec un réfrigérant droit de large section intérieure, jusqu'à disparition des solides.

Le milieu réactionnel est extrait au chloroforme sous atmosphère d'azote. Après concentration, le diméthyl-2,5 pyrrole est distillé à

74 - 75° sous 20mm. Les 14,0g de diméthyl-2,5 pyrrole ainsi obtenu sont conservés sous azote. $\eta_D^{20} = 1,507$. Rendement 84%.

Il n'a pas été possible de distinguer par CPV sur colonnes cw 1540 et SE 30 l'hexanedione-2,5 du diméthyl-2,5 pyrrole.

Le spectre IR permet de déceler, à coté du diméthyl-2,5 pyrrole (NH : 3360cm^{-1} , C = C conjuguées : 1600cm^{-1}) des traces d'hexanedione-2,5 (1710cm^{-1}) (42).

3) Réduction du diméthyl-2,5 Pyrrole, 12

Le processus utilisé dérive de celui décrit pour le pyrrole ordinaire par ANDREWS et Mc ELVAIN (43).

53,6g (0,82m) de poudre de zinc sont lavés par 100ml d'acide sulfurique à 10% en poids. On rince ensuite jusqu'à neutralité des eaux de lavage.

Dans un réacteur de 500ml, la poudre de zinc lavée est mélangée, par une vive agitation mécanique, avec 151ml (0,9 mole) d'acide chlorhydrique à 20%. Un bain d'eau glacée permet de contrôler la vivacité de la réaction. L'attaque du zinc est maintenue aussi rapide que possible, la température étant stabilisée à 20°C.

38,9g (0,41 mole) de diméthyl-2,5 Pyrrole sont alors introduits très lentement, en cinquante minutes.

L'addition étant terminée, la température est maintenue à 20°C et 151ml d'acide chlorhydrique concentré sont introduits lentement. Quand la température du milieu réactionnel rejoint la température ambiante sans qu'il soit besoin de refroidir, l'agitation est maintenue pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est alors filtré pour éliminer le zinc résiduel. Puis le filtrat est refroidi, brassé avec 200ml d'éther environ et alcalinisé par la lessive de soude 12N jusqu'à dissolution des sels de zinc. Après extraction à l'éther on recueille finalement 24,0g de produit brut (Rendement 60,3%).

La distillation de ce produit brut donne les résultats suivants, sous la pression atmosphérique :

Intervalle de température	Masse distillat	% de chaque fraction
I : 24 à 80°C	1,00	4
II : 80 à 115°C	8,50	35
III : 115 à 125°C	7,40	31
Résidus	7,10	30

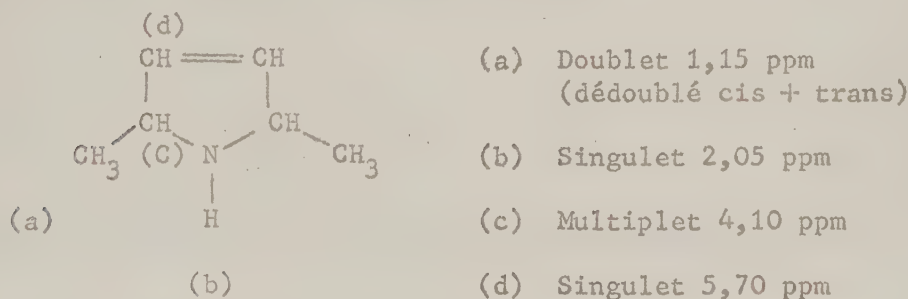
La fraction II correspond, selon la CPV analytique sur colonne CW 1540 à 80°C, à un mélange de deux produits dans les proportions 80% et 20% (Rendement 21%).

La fraction III contient des traces des produits de II et un grand nombre de produits plus lourds.

Il est à noter que la fraction III et les résidus prennent, à température ambiante, simplement au contact de l'air, une teinte rouge vif.

Les deux produits de la fraction II ont été séparés par chromatographie préparative en phase vapeur, sur colonne de Carbowax 1540 vers 60°C.

Le produit le plus abondant (80%) a un spectre IR où se retrouvent les bandes correspondant à une fonction amine secondaire (3300 cm^{-1} , 1115 cm^{-1} , 1540 cm^{-1}) et à une double liaison $\text{C}=\text{C}$ (3060 cm^{-1} , 1645 cm^{-1}) - Son spectre de RMN confirme la présence d'un proton échangeable par le deutérium et la structure suivante : (dans CDCl_3).

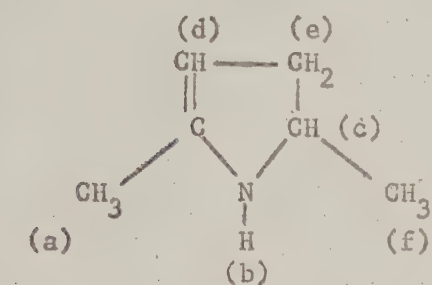


Diméthyl-2,5 Δ^3 Pyrroline

13

Le produit le moins abondant (20%) est un peu plus retenu que le précédent sur les colonnes de CPV de Carbowax 1540. Le spectre IR révèle une fonction amine secondaire et une double liaison $\text{C}=\text{C}$ qui aurait un

caractère d'énamine (1655 cm^{-1}). Le spectre de RMN correspond à la structure suivante :



Diméthyl-2,5 Δ^2 Pyrroline

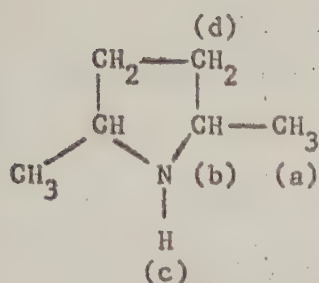
- (a) Singulet 2,05 ppm
- (b) Singulet 2,26 ppm
- (c) Multiplet 4,00 ppm
- (d) et (e) Multiplets 2,30 ppm
- (f) Doublet 1,25 ppm

14

Les pyrrolines diméthylées attendues se trouvent donc dans la fraction II avec un rendement médiocre (21%).

4) Réduction catalytique des pyrrolines diméthylées, 13 et 14

La réduction du mélange des diméthyl-2,5 pyrrolines par l'hydrogène sur oxyde de platine Adams conduit aux diméthyl-2,5 Pyrrolidines, 7, cis et trans. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée en 30 heures à température ambiante sous pression atmosphérique. Le rendement est de 98%. Le spectre de RMN des produits obtenus a les caractéristiques suivantes : (CDCl_3)



- (a) doublet 1,08 ppm
- (b) multiplet 1,80 ppm
- (c) singulet 2,24 ppm
- (d) quadruplet 3,48 ppm

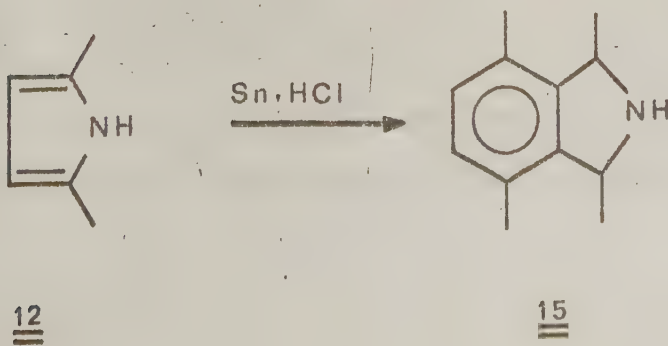
(diméthyl-2,5 Pyrrolidine)

7

Il est à noter que cette réduction, pratiquée directement sur le produit brut issu de la réduction du diméthyl-2,5 pyrrole, 12, conduit aux diméthyl-2,5 Pyrrolidines, 7, avec un rendement de 58% par rapport au diméthyl-2,5 pyrrole, 12.

Renoncer à l'isolement des pyrrolines 13, 14 se traduit donc par une amélioration très nette du rendement global.

5) Préparation de la tétraméthyl-1,3,4,7 isoindoline, 15 :



Nous avons repris tout d'abord la méthode de R. BONNET et J.D. WHITE (42).

25g de diméthyl-2,5 pyrrole sont ajoutés par petites portions, assez rapprochées, au mélange à reflux de 125g de grenaille d'étain et de 500ml d'acide chlorhydrique 6N. Le reflux est poursuivi 24h.

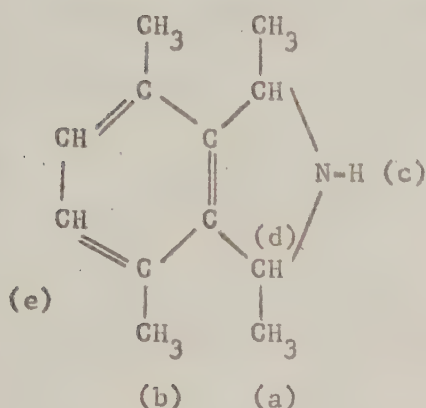
Un excès de soude aqueuse à 30% (en poids) est ajouté au milieu réactionnel. Après filtration et lavage des sels d'étain la phase aqueuse est extraite à l'éther. Après séchage et concentration, 10,0g (44%) d'huile incolore sont recueillis, qui distillent, sous azote, à 90 - 95°C sous 5mm.

Ce distillat prend en deux heures, au contact de l'air, la coloration rouge vif caractéristique des résidus de réduction du diméthyl-2,5 pyrrole.

Une réduction du diméthyl-2,5 pyrrole par le zinc et l'acide chlorhydrique, conduite avec une température de 5°C du milieu réactionnel, le pyrrole diméthylé étant introduit très rapidement dans le milieu réducteur (15 minutes), a donné des résultats analogues à ceux de l'expérience décrite par R. BONNET et J.D. WHITE, avec seulement des traces de pyrrolines 13 et 14.

Le spectre de RMN des produits peu volatils issus de la réduction par le zinc et l'acide chlorhydrique du diméthyl 2,5 pyrrole, et celui des

produits fournis par la réduction du même diméthyl-2,5 pyrrole par l'étain et l'acide chlorhydrique correspondent à la structure suivante (dans CDCl_3) :



a)	Doublet	1,48 ppm
b)	Singulet	2,30 ppm
c)	Singulet	2,98 ppm
d)	Quadruplet	4,52 ppm
e)	Singulet	6,95 ppm

(Tétraméthyl-1,3,4,7 isoIndoline)

15

X - SYNTHESES D'AUTRES AMINES

1) Essais de synthèse de l'isoIndoline 23 :

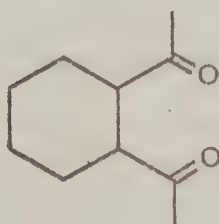
L'ortho di (Bromoéthyl) benzène 22, nécessaire pour la dernière étape de notre schéma de synthèse, a été préparé selon la méthode de R. DELUCHAT (45).



Les méthodes utilisées (49) ne nous ont pas permis de cycliser en 23.

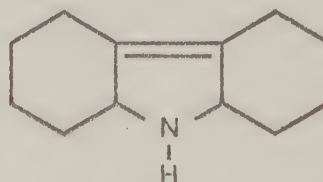
2) Synthèse du décahydrocarbazole 8 :

Les complications apparues dans la synthèse du diacétylcyclohexane 24 (52) nous ont conduit à envisager la préparation du décahydrocarbazole 8



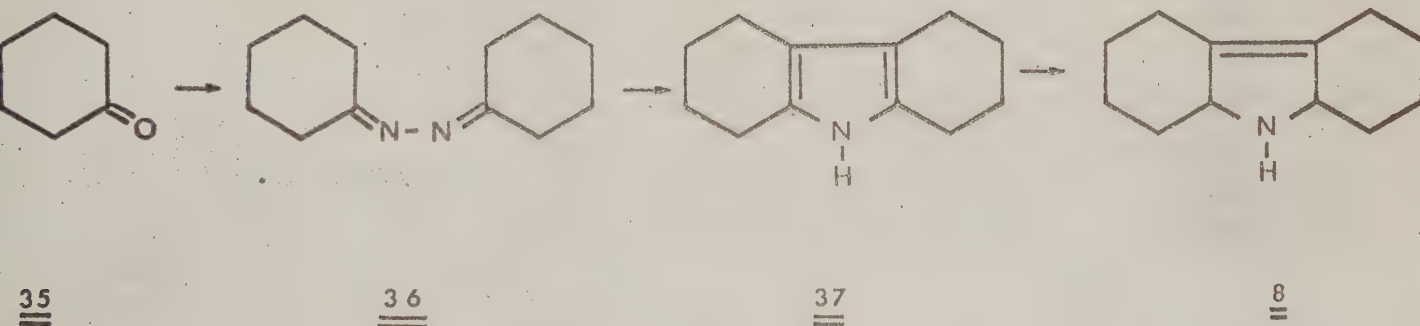
24

(52 à 54)



8

(55 à 58)



1) Bis cyclohexanone azine, 36 :

La méthode utilisée dérive de celle décrite par W.H.⁴ PERKIN et S.G.P.⁴ PLANT (55).^{*}

27,0g (0,54 M) d'hydrate d'hydrazine et 300ml d'éthanol à 95° sont chauffés à reflux 3h avec 100g (1,02M) de cyclohexanone.^{*} Après une

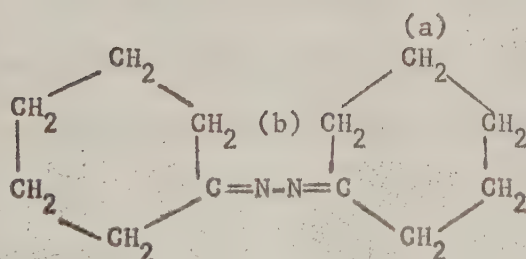
nuit de repos à température ambiante, l'alcool est éliminé sous vide. Le résidu est versé dans 300ml d'eau glacée. L'azine se rassemble sous forme d'une couche supérieure huileuse qui ne tarde pas à cristalliser (de 30 à 60 minutes). Après essorage et séchage au dessiccateur sous vide sur CaCl_2 pendant 48h, on recueille 83,7g d'azine soit un rendement de 87%. $E_3 = 119 - 122^\circ$.

F : $33 - 34^\circ$ IR : 1640 cm^{-1} (C = N)

Analyse : Pour $\text{C}_{12} \text{H}_{20} \text{N}_2$

	C	H	N
Calculé %	75,0	10,4	14,6
Trouvé	74,25	10,25	14,50

R.M.N. : (CDCl_3)



a)	Doublet	1,62 ppm
b)	Multiplet	2,32 ppm

36

(Bicyclohexanone Azine)

2) Cyclisation de l'azine 36 en 37 :

Les faibles rendements obtenus par catalyse avec le gaz chlorhydrique (55) dans la synthèse de PILOTY (58) nous ont conduit à prendre comme catalyseur le chlorure de zinc, en modifiant légèrement le processus décrit par A.N. KOST et I.I. GRANDBERG (56) (57).

Le chlorure de zinc utilisé a été préalablement fondu et séché pendant 24h à 350°C puis conservé en ampoules scellées d'où il est prélevé juste avant usage.

A 30g (0,156 M) d'azine fondue, on ajoute, avec une bonne agitation, 0,10g de ZnCl_2 . Le chlorure de zinc se dissout tandis que le milieu réactionnel est chauffé, sous atmosphère d'azote, jusqu'à 260°C. A partir de 220°C commence le dégagement d'ammoniac. Après 2h de chauffage, le mélange réactionnel est distillé sous 50mm, sous atmosphère d'azote. Après distillation d'une petite fraction de produits non cristallisés, (3,3g), on recueille 17,2g (63%) de cristaux incolores, stables en atmosphère d'azote, qui fondent à 95°C. Après recristallisation dans EtOH, F : 97°C (Litt. 96°).

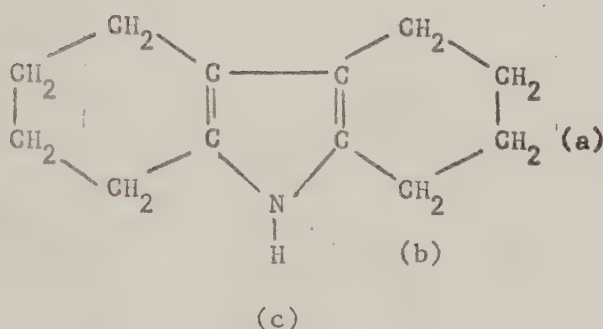
Analyse : Pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$

	C	H	N
Calculé %	82,30	9,70	8,0
Trouvé	82,30	9,70	8,0

Le spectre infra rouge rappelle celui du diméthyl-2,5 Pyrrole 12 :

3340 cm^{-1} (N-H)
1605 cm^{-1} (c = c conjuguées)

Le spectre de RMN, dans CDCl_3 , a les caractéristiques suivantes :



(a) quadruplet 1,78 ppm
(b) multiplet 2,45 ppm
(c) singulet 7,56 ppm

37

(octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 carbazole)

3) Réduction de l'octahydro-1,2,3,4,5,6,7,8 carbazole :

Les réductions de l'octahydro carbazole 37 par le zinc et l'acide chlorhydrique ou par l'étain et l'acide chlorhydrique conduisent au même résultat. Les techniques utilisées ont été décrites en détail pour la réduction du diméthyl-2,5 pyrrole 12 (cf p 92).

Le produit, obtenu avec un rendement de 75%, a dans tous les cas les caractéristiques suivantes :

F : 82°C (Lit. 75°).

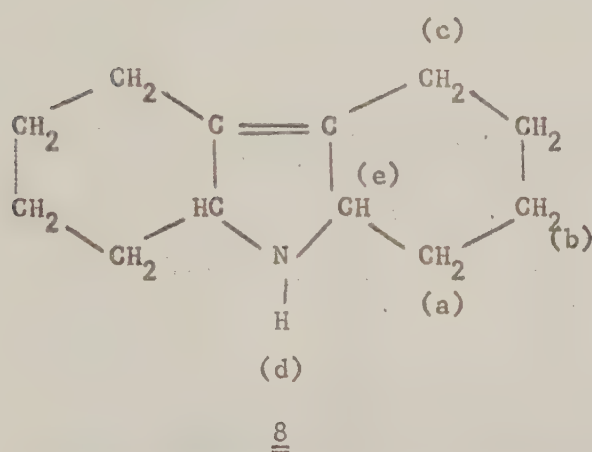
IR : 3230 cm^{-1} (NH)

1620 cm^{-1} , 3070 cm^{-1} (c = c)

Les résultats de l'analyse sont les suivants pour $C_{12}H_{19}N$

	C	H	N
Calculé %	81,4	10,7	7,9
Trouvé	81,6	10,6	7,8

Spectre de RMN dans $CDCl_3$:



a)	multiplet	1,25 ppm
b)	multiplet	1,80 ppm
c)	multiplet	2,50 ppm
d)	singulet	2,75 ppm
e)	multiplet	3,70 ppm

(Décahydro-1,2,3,4,5,6,7,8,10,13 Carbazole)

DEUXIEME PARTIE

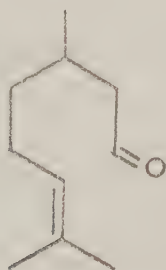
ETUDE D'UNE NOUVELLE PREPARATION DE L'HYDROXYCITRONELLAL

INTRODUCTION :

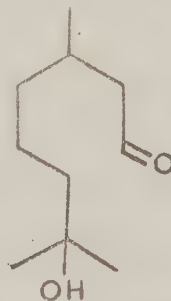
La parfumerie de synthèse connaît depuis quelques années un développement considérable. Une part notable des recherches en ce domaine est consacrée à l'étude et à la mise au point de procédés permettant la synthèse des constituants des essences naturelles à partir des matières premières classiques de la chimie organique industrielle.

Une part trop importante des matières premières utilisées dans cette branche de la chimie est encore soumise aux aléas des productions agricoles.

C'est l'Asie qui fournit les essences d'où est extrait le citronellal, point de départ de la fabrication de l'hydroxycitronellal :



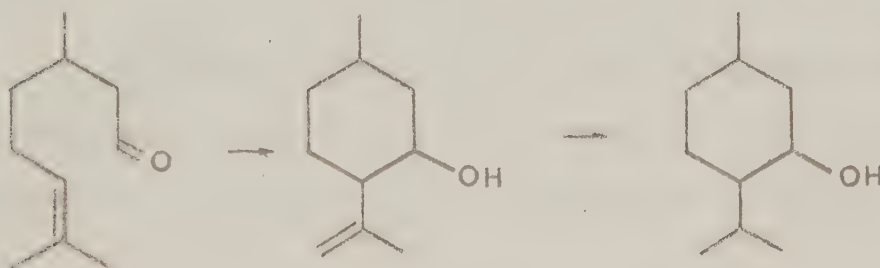
citronellal



hydroxycitronellal

L'hydroxycitronellal n'a jamais été isolé dans une essence naturelle. Il possède, lorsqu'il est très pur, un parfum de muguet très recherché.

Ce parfum est très facilement altéré par des traces infimes d'impuretés telles que l'isopulegol :



[Citronellal]

[Isopulégol]

[Menthols]

La cyclisation par une catalyse acide du citronellal en isopulegol, réductible en menthols, a fait du citronellal une matière première utilisée également pour la fabrication du menthol (34).⁴

Le citronellal, et plus encore l'hydroxycitronellal, manifestent une grande sensibilité en milieu acide ou alcalin en raison de la réactivité de la fonction aldéhyde.

Avant d'opérer l'hydratation de la double liaison du citronellal pour former l'hydroxycitronellal, il est donc nécessaire de protéger la fonction aldéhyde par un groupement stable en milieu acide.

L'introduction, puis le retrait de ce groupe protecteur pour revenir à l'hydroxycitronellal, doivent être effectués dans des conditions de pH bien définies pour que les aldéhydes utilisés ne soient pas altérés.

PREMIER CHAPITRE : CHOIX D'UN PROCEDE :

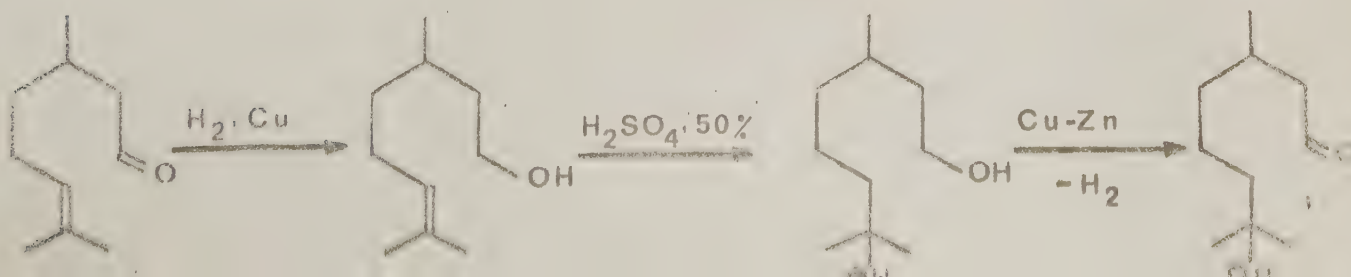
Les méthodes industrielles actuelles de préparation de l'hydroxycitronellal font appel à la combinaison bisulfitique pour la protection de la fonction aldéhyde du citronellal (80)(83).

Vient ensuite le traitement par l'acide sulfurique à 50% qui permet d'effectuer l'hydratation de la double liaison du citronellal.

L'opération s'achève par une hydrolyse alcaline qui libère l'hydroxycitronellal de sa combinaison bisulfitique.

La combinaison bisulfitique du citronellal est préparée par action directe de l'anhydride sulfureux. Celui-ci peut réagir aussi sur la double liaison en donnant par des processus irréversibles des produits soufrés qui altèrent, même à l'état de traces, la qualité de l'hydroxycitronellal obtenu.

Ces procédés exigent l'essorage et l'isolement de la combinaison bisulfitique, c'est-à-dire la manipulation inconcomode d'une masse solide plus ou moins bien cristallisée ; aussi d'autres méthodes ont-elles été proposées telle que celle représentée ci dessous (86) :



Les développements de la chimie des produits de réaction entre des amines et des composés carbonylés ont conduit récemment à de très intéressantes applications en synthèse, en particulier dans le domaine des stéroïdes et de la synthèse asymétrique (29) (35) (75) (79) (81) (82) (88).

Les résultats que nous avons constatés pour notre part dans les réactions de la pyrrolidine et de l'isobornylamine avec le mélange des menthones épimères, ont attiré notre attention sur l'intérêt des sels d'immonium :

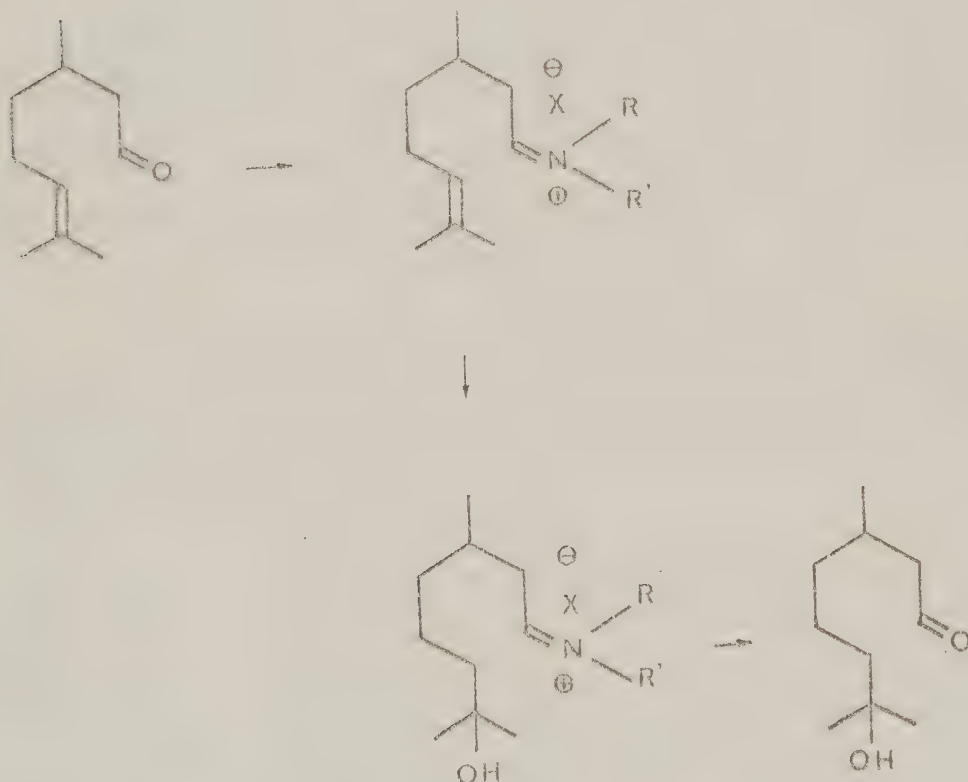


Ces sels d'immonium se préparent facilement à partir d'un sel d'une amine secondaire, telle que la pyrrolidine, par chauffage avec le carbonylé étudié ou bien par protonation d'une énamine (27) (68) (1ère partie p.15).

Nous avons vérifié l'excellente stabilité des sels d'immonium en milieu fortement acide, en particulier dans les solutions sulfuriques concentrées où se réalise l'hydratation d'une double liaison.

Enfin ces sels d'immonium sont aisément hydrolysés à des pH très légèrement alcalin (26).⁴⁰ Ils restituent alors la fonction carbonyle.⁴¹

Les aldéhydes forment très facilement des dérivés immonium (27).⁴² Il était donc intéressant d'utiliser cette propriété en vue d'une amélioration du procédé de préparation de l'hydroxycitronellal, où un immonium remplacerait la combinaison bisulfite.⁴³

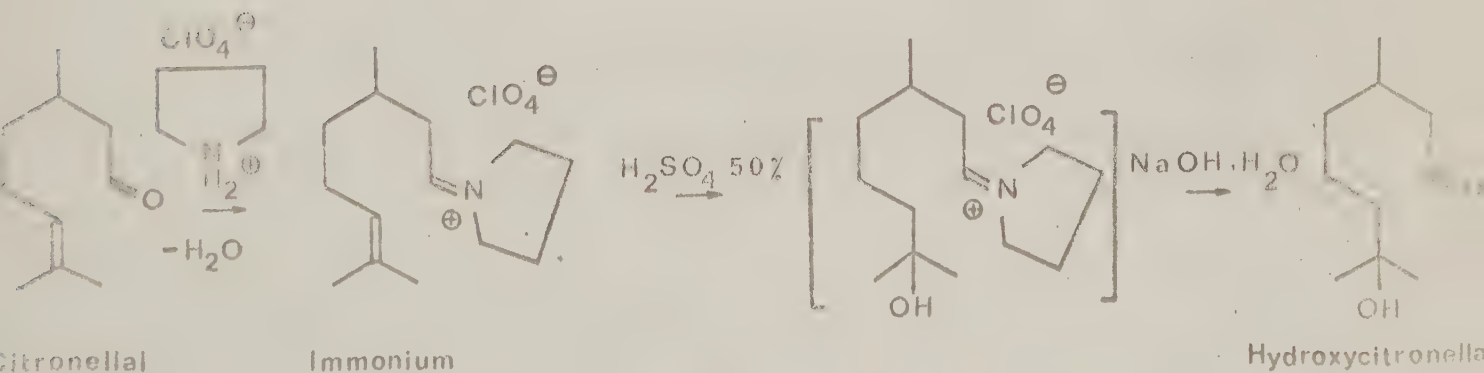


DEUXIEME CHAPITRE : ETUDES PRELIMINAIRES

Envisageant d'abord la préparation des sels d'immonium issus du citronellal par action directe de cet aldéhyde sur un sel d'amine (27), nous avons préparé dans ce but divers sels d'amines, ainsi que leurs produits de réaction avec le citronellal.

L'intérêt du perchlorate de pyrrolidinium est apparu rapidement. Avec d'autres amines que la pyrrolidine ou avec des anions (fluoborate, sulfates) autre que l'anion perchlorate, les sels obtenus cristallisent moins bien, et il en est de même des immoniums formés avec le citronellal, qui deviennent très difficiles à purifier.

Seul l'immonium résultant de l'action du citronellal sur le perchlorate de pyrrolidinium présente les avantages d'un produit stable et bien cristallisé :



Le groupement carbonyle étant plus réactif dans l'aldéhyde que dans la cétone, par simple mélange l'amine et l'aldéhyde commencent à réagir, alors que la distillation azéotropique de l'eau formée est nécessaire pour obtenir la condensation d'une amine et d'une cétone (27 à 31) (33) (92 à 96).

L'addition à froid d'un agent déshydratant suffit à rendre la réaction complète, et assez souvent cette addition n'est même pas nécessaire. C'est le cas en particulier pour le citronellal.

TROISIEME CHAPITRE : RESULTATS

En traitant à froid le citronellal par la diméthylamine, il se forme l'énamine correspondante.

En milieu sulfurique dilué, cette énamine est convertie en sel d'immonium et la double liaison du citronellal est hydratée.

L'addition d'une solution alcaline diluée neutralise l'excès d'acide, décompose le sulfate d'immonium et libère finalement l'hydroxycitronellal.

Cette méthode a été explorée puis mise au point par G. SENECHAL, de la Sté. L'AIR LIQUIDE et a fait l'objet d'un brevet (62).

Elle présente les mêmes avantages que l'utilisation du perchlorate de l'immonium de la pyrrolidine et du citronellal.

Elle évite la manipulation d'un dérivé solide intermédiaire, toutes les opérations se font en phase liquide.

Enfin, ce procédé est particulièrement économique car il ne nécessite que de la diméthylamine, de l'acide sulfurique et de la soude dilués.

CONCLUSION :

Ce nouveau procédé de préparation de l'hydroxycitronellal présente, par rapport aux méthodes utilisées jusqu'ici, l'avantage essentiel d'aboutir avec de bons rendements à un produit très pur, en évitant la manipulation de dérivés intermédiaires.

Il pourrait donner lieu à une exploitation à l'échelle industrielle. (62

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

Les mesures physiques ont été réalisées avec les appareils suivants :

- Infra rouge : Perkin Elmer 237.

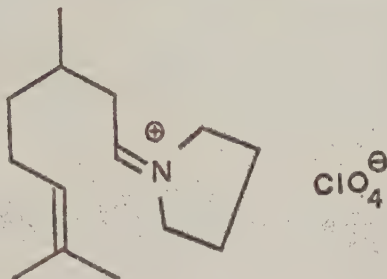
- Chromatographie analytique en phase vapeur : Perkin Elmer F 11.
Le gaz vecteur est l'azote sous 2kg/cm^2 de pression d'entrée.

- Chromatographie préparative en phase vapeur : Aerograph 1520.

- Résonance Magnétique Nucléaire : Jéol 60 mc.

Le solvant est CDCl_3 , sauf indications contraires. Les déplacements chimiques sont en ppm.

1) Perchlorate d'immonium de la pyrrolidine et du citronellal :



1) Le perchlorate de pyrrolidinium a été préparé selon la méthode décrite en détail par N.J. LEONARD et J.V. FAUKSTELIS (27).

2) Préparation du perchlorate d'immonium (27)

Sur 17,1g (0,1 mole) de perchlorate de pyrrolidinium broyé finement, 30,8g (0,2 mole) de citronellal sont versés lentement, avec une agitation magnétique modérée.

En quelques secondes, le sel de l'amine se dissout dans l'aldéhyde. L'agitation est arrêtée quand la solution devient presque limpide. Le perchlorate d'immonium commence alors à cristalliser et le milieu réactionnel se prend en masse. On laisse reposer une nuit.

Par filtration et lavage à l'éther, l'eau formée et le citronellal en excès sont séparés du milieu réactionnel. Le citronellal en excès est récupéré. Il reste 25,2g de cristaux d'immonium (Rendement de 82% par

rapport au perchlorate mis en jeu).

Analyse :

Pour $C_{14} H_{26} O_4 N Cl$:

	C	H	O	N	Cl
Calculé %	54,7	8,5	20,8	4,5	11,5
Trouvé	54,4	8,5	21,1	4,4	11,6

F : 203 - 204°C

IR : Pastille KBr, disparition de la bande aldéhyde du citronellal (1730cm^{-1})

C = N à 1700cm^{-1} c = c à 1620cm^{-1} , 3030cm^{-1} ClO_4^- à 1200cm^{-1}

II) Hydratation de l'immonium correspondant au citronellal et au perchlorate de pyrrolidine

6,14g ($2 \cdot 10^{-2}$ mole) de perchlorate d'immonium du citronellal et de la pyrrolidine sont dissous dans 30g d'acide sulfurique à 60% (en poids). Après un repos de 24h, l'excès d'acide est additionné de soude diluée jusqu'à pH 3. 50ml d'éther sont ajoutés au mélange et la neutralisation est achevée par addition d'un excès d'une solution saturée de $NaHCO_3$.

On recueille, après extraction à l'éther, 3,2g d'une huile peu colorée que l'analyse par CPV montre constituée de 91% d'hydroxycitronellal et de 9% de citronellal résiduel. (Colonne de Silicone SE 30 à 180°C).
Rendement brut : 94%, en hydroxycitronellal 85%, E_5 : 110°C (Litt. E_3 103°C).

Le spectre IR de l'hydroxycitronellal obtenu ainsi est rigoureusement identique à celui d'un échantillon d'hydroxycitronellal authentique.

III) Autres réactions :

1) Hydratation :

Nous avons vérifié que la méthode d'hydratation d'une double liaison par l'acide dichloracétique en présence de perchlorate de lithium (84) qui présente un intérêt théorique, n'est pas applicable à notre problème.

2) Préparation d'immonium :

Nous avons vérifié, que, comme dans le cas des menthones, la conversion du perchlorate de pyrrolidine n'atteint une valeur acceptable qu'en présence d'un excès d'aldéhyde.

Enfin parmi les autres sels d'amine envisagés, les sulfates, que nous n'avons pas pu cristalliser, se sont révélés peu réactifs, les fluoborates étant seulement difficiles à cristalliser, et seul le perchlorate de diéthylamine s'est révélé intéressant. Nous avons préparé l'immonium correspondant avec le citronellal sans difficultés.

F 159°C

Analyse pour $C_{14}H_{28}O_4NCl$:

	C	H	O	N	Cl
Calculé %	54,3	9	20,7	4,5	11,5
Trouvé	54,2	9,2	20,6	4,3	11,7

Nous avons remarqué que le citral, molécule particulièrement réactive donne, avec le perchlorate de pyrrolidine un perchlorate d'immonium stable et bien cristallisé.

F 106,5°C

Analyse pour $C_{14}H_{24}ONCl$:

	C	H	O	N	Cl
Calculé %	55,0	7,8	21,0	4,6	11,6
Trouvé	54,9	8,0	20,6	4,7	11,5

Conclusion Générale :

Nous avons pratiquement atteint l'objectif que nous nous étions fixé : l'isolement de la (-) menthone d'une part et de la (+) isomenthone d'autre part à partir de leur mélange naturel.

Une conséquence inattendue de ces résultats a été de nous mettre sur la voie d'une nouvelle préparation de l'hydroxycitronellal.

Nous avons fait largement appel aux propriétés des sels d'immoniums, dont J.V. PAUKSTELIS a écrit :

"The uses that iminium salts will be put to in the future as reaction intermediates are limited only by the ingenuity of chemists" (29 p 205).

B I B L I O G R A P H I E

- 1) J.L. SIMONSEN, The terpenes Vol. I, Cambridge Univ. Press, 1953, 230, 314.
- 2) P. CRABBE, Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire en Chimie Organique, Gauthier Villars, Paris, 1968, 148.
- 3) E.L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon compounds, Mc Graw Hill, New York, 1962, 39, 56.
- 4) B.D. SULLY, Chem. and Ind., 1964, 263.
- 5) T. YOSHIDA, A. KOMATSU et M. INDO, Agr. Bio. Chem., 1965, 29, 824.
- 6) H. ROTHBACHER, F. SUTEU et A. KRAUS, J. Prakt. Chem., 1967, 36, 153.
- 7) E. MIQUELIS, Communication privée.
J.M. DERFER, Tappi, 1966, 49, 117.
- 8) H. UEDA, Y. SHIBARA, Brevet Japonais 854 (61), Chem. Abstr. 56, 8758c.
H. UEDA et Coll., Bull. Agr. Chem. Soc. Jap., 1959, 23, 376.
H. UEDA, Bull. Agr. Chem. Soc. Jap., 1960, 24, 506.
- 9) R.B. WOODWARD, T.P. KOHMAN et G.C. HARRIS, J. Amer. Chem. Soc., 1941, 63, 120.
- 10) H. SOBOTKA, E. BLOCH, H. CANHMAN, E. FELDBAU et E. ROSEN, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 2061.
- 11) C. NEUBERG, Chem. Ber., 1903, 36, 1192.
- 12) A.B. CRAWFORD et F.J. WILSON, J. Chem. Soc., 1934, 1122.
- 13) I.V. HOPPER et F.J. WILSON, J. Chem. Soc., 1928, 2483.
- 14) A.J. LITTLE, J. Mc LEAN et F.J. WILSON, J. Chem. Soc., 1940, 336.
- 15) N.J. LEONARD et J.H. BOYER, J. Org. Chem., 1950, 15, 42.
- 16) M. KOTAKE et G. NAKAMINAMI, Proc. Jap. Acad., 1953, 29, 56.
- 17) C. NEUBERG et M. FEDERER, Chem. Ber., 1905, 38, 866.
- 18) F. NERDEL et E. HENKEL, Chem. Ber., 1952, 85, 1138.

19) TAIPALE, Chem. Ber., 1930, 63, 246.

FORSTER, J. Chem. Soc., 1899, 75, 942.

KISHNER, J. Russ. Phys. Chem. Soc., 1895, 27, 524.

FORSTER et FIERZ, J. Chem. Soc., 1905, 87, 722.

GALLOWAY et READ, J. Chem. Soc., 1936, 1222.

20) J.K. SHILLINGTON, G.S. DENNINGS Jr., W.B. GREENOUGH, T. HILL Jr. et O.B. RABALA
J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 6651.

21) R. ADAMS et J.D. GARBER, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 522.

22) E.J. COREY et R.B. MITRA, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2938.

23) E.J. COREY et J. CASANOVA Jr., Chem. and Ind., 1961, 1664.

24) N. PAPPAS et H.R. NACE, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4556.

25) J. ROMO, G. ROSENCRANTZ et C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 4961.

26) W.R. ADAMS, O.L. CHAPMAN, J.B. SIEJA et W.J. WELSTEAD Jr., J. Amer. Chem.
Soc., 1966, 88, 163.

27) N.J. LEONARD et J.V. PAUKSTELIS, J. Org. Chem., 1963, 28, 3021.

28) P.A.S. SMITH, The Chemistry of Open Chain organic Nitrogen Compounds, Vol. I,
W.A. BENJAMIN Inc., New-York, 1965.

29) A.G. COOK, Enamines, M. DEKKER, New-York, London, 1969, 2, 8, 55, 117, 170,
343, 344.

30) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOVICZ et R. TERREL, J. Amer.
Chem. Soc., 1963, 85, 207.

31) S. PATAI, The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond, Interscience, 1970,
37, 43, 64, 162, 237, 468.

S. PATAI, The Chemistry of the Carbonyl group, Interscience, 1966, 600.

32) M.E. BAGULEY et J.A. ELVIDGE, J. Chem. Soc., 1957, 709.

C.G. RAISON, J. Chem. Soc., 1957, 2858.

R. CANTAREL et F. SOUIL, C. R. Acad. Sc., 1958, 246, 1436.

R. CANTAREL et J. GUENZET, Bull. Soc. Chim., 1960, 1549.

- 33) M.A. WHITE et H. WEINGARTEN, J. Org. Chem., 1966, 31, 4041, 1967, 32, 217, 224.
- 34) BOAKE ROBERTS and C²., Brevet français 1 374 732, 9 Nov. 1964.
- SOU et TCHEN, Hua Hsueh, 1964, 4, 139.
- DEBONO Univ. Microfilms, N° 64 7979, Diss. Abstr., 1964, 25, 1561.
- 35) F.H. CROCKETT et R. SUSCHITZKY, Chem. and Ind., 1970, 1188.
- 36) G.G. OVERBERGER, L.C. PALMER, B.S. MARKS et N.R. BYRD, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4100.
- 37) N. KORNBLUM et J.H. EICHER, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 2259.
- 38) L.T. SANDBORN, Org. Synth., Coll. Vol. I, 340.
- 39) D.M. YOUNG et C.F. ALLEN, Org. Synth., Coll. Vol. II, 219.
- 40) D.M. LEMAL et S.D. Mc GREGOR, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 1335.
- 41) G.G. EVANS, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5230.
- 42) R. BONNET et J.D. WHITE, J. Chem. Soc., 1963, 1648.
- 43) L.H. ANDREWS et S.M. Mc ELVAIN, J. Amer. Chem. Soc., 1929, 51, 887.
- 44) H. BEYER, T. PYL et C.E. VOLCKER, Ann. Chem., 1960, 638, 150.
- 45) R. DELUCHAT, Thèse, Ann. Chim., 1934, 181.
- 46) J. THIELE et O. GUNTHER, Ann. Chem., 1906, 347, 110.
- 47) J.C. BILL et D.S. TARBELL, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 807.
- 48) E.L. SCHUMANN, M.C. VAN CAMPEN Jr. et C.H. TILFORD, J. Org. Chem., 1958, 23, 741.
- 49) SCHOLTZ, Chem. Ber., 1898, 31, 414.
- L. BIRKOFER, Chem. Ber., 1942, 75, 429.
- P. HEBRARD, Thèse Paris, 1969.
- E.B. VLIET, Org. Synth., Coll. Vol. I, 203.
- J.V. BRAUN, Chem. Ber., 1910, 43, 1356.
- J.V. BRAUN et A. NELKEN, Chem. Ber., 1922, 55, 2059.
- G.W. FENTON et C.K. INGOLD, J. Chem. Soc., 1928, 3295.
- J. BORNSTEIN, S.C. LASHNA et A.P. BOISSELLE, J. Org. Chem., 1957, 22, 1255.

- 64) I.C. NIGAM et L. LEVI, Anal. Chem., 1963, 35, 1087.
- 65) O.H. WHEELER, Chem. Rev., 1962, 62, 205.
- 66) C.L. TEITELBAUM, J. Org. Chem., 1958, 23, 646.
- 67) Brevet U.S. 2 866 826, 30 Déc. 1958.
- H. UEDA, Bull. Agr. Chem. Soc. Jap., 1960, 24, 601.
- Brevet français 1.374 732, 12 Nov. 1963.
- A.L. BARNEY et H.B. HASS, Ind. Engng. Chem., 1944, 36, 85.
- Brevet japonais 15 624 (62), Chem. Abstr., 56, 11573.
- 68) G. OPITZ et A. GRIESINGER, Ann. Chem., 1963, 665, 101.
- 69) K.M. WELLMAN, P.H.A. LAUR, W.S. BRIGGS, A. MOSCOWITZ et C. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 66.
- 70) C. DJERASSI, P.A. HART et C. BEARD, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 85.
- 71) W.D. COTTERIL et M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron, 1964, 20, 765, 777.
- 72) B. RICKBORN, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2414.
- 73) R.P. BELL et B.G. COX, J. Chem. Soc., 1970, 194.
- 74) S. KARADY, M. LENFANT et R.E. WOLF, Bull. Soc. Chim., 1965, 2472.
- 75) F. JOHNSON, Chem. Rev., 1968, 68, 375.
- 76) H.J. SCHAEFFER et V.K. JAIN, J. Org. Chem., 1964, 29, 2595.
- 77) M. CHARLES, G. DESCOTES, J.C. MARTIN et Y. QUEROU, Bull. Soc. Chim., 1968, 4159.
- 78) G. OHLOFF, J. OSIECKI et C. DJERASSI, Chem. Ber., 1962, 95, 1400.
- G. STORK et S.R. DOW, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2178.
- A.K. MACBETH, P.R. JEFFRIES et B. MILLIGAN, J. Chem. Soc., 1954, 705.
- 79) S.I. YAMADA, K. HIROI et K. ACHIWA, Tetrahedron Letters, 1969, 4233.
- S.I. YAMADA et G. OTANI, Tetrahedron Letters, 1969, 4237.
- 80) P.Z. BEDOUKIAN, Perfumery and flavoring synthetics, Elsevier, 1967, 182.
- 81) B. GADSBY et M.R.G. LEEMING, Chem. Comm., 1968, 596.
- 82) KELLY et Mc GLENAGHAN, J. Chem. Soc., 1967, 2379.

